

Université de Sherbrooke

**PROJET ROSE: Récupération Objective de la fonction Systolique
évaluée par Échocardiographie**

par
Emilie Belley-Côté, MD
Programme de sciences cliniques

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de
l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

Sherbrooke, Québec, Canada
Novembre 2015

Membres du jury d'évaluation

Pr Paul Farand, MD, M.Sc., directeur de recherche, Faculté de médecine et des
sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Pr Michel Nguyen, MD, co-directeur de recherche, Faculté de médecine et des sciences
de la santé, Université de Sherbrooke

Pre Denise St-Cyr Tribble, Ph.D., co-directrice de recherche, Faculté de médecine et des
sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Pr Jean-Patrice Baillargeon, MD, M.Sc., évaluateur interne, Faculté de médecine et des
sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Dr Patrick Garceau, MD, évaluateur externe, Institut de cardiologie de Montréal,
Université de Montréal

© Emilie Belley-Côté, 2015

Récupération Objective de la Fonction Systolique Post Infarctus du Myocarde évaluée par Échocardiographie

Par

Emilie Belley-Côté

Programme de sciences cliniques

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de maître ès sciences (M.Sc.) en sciences cliniques, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Mise en contexte : Les infarctus antérieurs avec élévation du segment ST (IMAEST) causent fréquemment une dysfonction ventriculaire gauche. Une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FeVG) est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC). Les lignes directrices recommandaient jusqu'à récemment (Classe I, niveau d'évidence C) l'anticoagulation des patients qui, après un IMAEST, étaient jugés à haut risque d'embolie systémique tels que les infarctus étendus ou de la paroi antérieure. Généralement, ces patients reçoivent une anticoagulation d'une durée de trois mois en combinaison avec une double thérapie antiplaquettaire pour au moins quatre semaines. Si les anomalies régionales de la contractilité se normalisaient avant trois mois, la durée de l'anticoagulation pourrait potentiellement être écourtée. La cinétique de récupération des infarctus antérieurs revascularisés par angioplastie primaire est mal décrite.

Objectif : Chez des patients ayant subi un IMAEST de la paroi antérieure revascularisés par angioplastie primaire, évaluer si la FeVG et la récupération de l'akinésie antérieure et apicale est différente à un mois et trois mois post infarctus.

Méthode : De façon prospective, nous avons recruté 42 patients présentant une FEVG de 45% ou moins et une akinésie de la paroi antérieure ou apicale lors de l'échocardiographie réalisée 48 heures post IMAEST. Des échocardiographies étaient obtenues à un mois et trois mois post IMAEST. Chaque échocardiographie était interprétée par deux cardiologues indépendants à l'aveugle des données cliniques.

Résultats : Lorsque comparée à la FeVG à 48 heures post IMAEST, la FeVG à un mois s'était déjà améliorée de façon significative (38% à 42%, $p=0.03$). Il n'y avait pas d'amélioration significative supplémentaire entre un mois et trois mois (42% à 44%, $p=NS$). La dynamique des segments apicaux et antérieurs s'améliorait de façon significative entre 48 heures et un mois, mais aussi entre un mois et trois mois.

Conclusion : Vu l'amélioration significative de la FeVG et de l'akinésie antérieure et apicale à un mois post IMAEST, il pourrait être justifié de ré-évaluer la FeVG plus précocement chez les patients anticoagulés pour cette indication afin de minimiser la durée de l'anticoagulation et le risque de saignement qui y est associé.

Mots clés : Infarctus du myocarde, fraction d'éjection ventriculaire gauche, Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, dysfonction systolique

Echocardiographic Evaluation of Systolic Function Improvement Post Myocardial Infarction

By

Emilie Belley-Côté

Programme de sciences cliniques

Master's thesis presented at the Faculty of medicine and health sciences for the obtention of a Master's degree diploma (M.Sc.) in Clinical sciences, Faculty of medicine and health sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Background: Anterior ST-elevation myocardial infarction (STEMI) frequently causes left ventricular dysfunction. Worsening left ventricular ejection fraction (LVEF) is associated a higher stroke rate. Prior guidelines recommended anticoagulation for patients after STEMI who are at high risk for systemic emboli and specified that large or anterior myocardial infarctions (MI) are part of that group (Class I, level of Evidence C). The 2013 Guidelines made it a Class IIB recommendation and restricted the recommendation to those with anterior or apical akinesia and dyskinesia. These patients are usually given three months of anticoagulation. If the regional wall motion abnormalities were to normalize earlier, the duration of anticoagulation could be shortened. However, the kinetics of recovery after an anterior MI revascularized with primary percutaneous intervention are not well described.

Objective: To evaluate if LVEF and apical and anterior akinesia recuperation is different at one month and three months after STEMI in patients treated with primary percutaneous angioplasty.

Methods: We prospectively recruited 42 patients who had a LVEF of 45% or less and apical or anterior akinesia on echocardiography at 48 hours post STEMI. Echocardiography was repeated one month and three months post STEMI. Each echocardiogram was interpreted by two different cardiologists who were blinded to clinical information.

Results: When compared to 48 hours post STEMI, LVEF at one month had already improved significantly (38% to 42%, $p=0.03$) and there was no further significant improvement at three months (44%, $p=NS$). Anterior and apical akinesia decreased significantly between the 48 hours and one month echocardiograms, but also between one month and three months.

Conclusion: Given that LVEF and anterior/apical akinesia improve significantly within the first post STEMI month, it may be worth re-evaluating the LVEF earlier in patients in whom the decision was made to start anticoagulation for that indication in order to minimize the duration of anti-coagulation and the associated bleeding risk.

Key words

Myocardial infarction, left ventricular ejection fraction, STEMI, systolic dysfunction

Remerciements

Je tiens à remercier le Département de médecine de l'Université de Sherbrooke et le Service de cardiologie du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke pour leur collaboration pratique et financière à l'exécution du Projet ROSE.

Je veux exprimer ma gratitude envers les cardiologues-échographistes qui ont interprété bénévolement les échographies et qui se sont gentiment prêtés à l'exercice d'évaluation de la qualité du laboratoire d'échographie cardiaque.

Un merci spécial au Dr Paul Farand ainsi qu'aux Docteurs Nguyen et St-Cyr Tribble pour leur soutien dans la réalisation du Projet ROSE et de la maîtrise en Sciences cliniques.

Table des matières

Liste des tableaux	VIII
Liste des figures	IX
Liste des abréviations	X
Chapitre 1 Mise en contexte	1
1.1 Évolution de la fraction d'éjection	1
1.1.1 Problématique	1
1.1.2 Recension des écrits	7
1.1.3 Question de recherche	9
1.1.4 Hypothèse de recherche	9
1.2 Évaluation du laboratoire d'échographie cardiaque du CHUS	10
1.2.1 Problématique	10
1.2.2 Recension des écrits	11
1.2.3 Questions de recherche	11
1.2.4 Hypothèses de recherche	11
1.3 Réflexion éthique dans le cadre de l'étude ROSE	11
1.3.1 Problématique	11
1.3.2 Recension des écrits	12
1.3.3 Questions pour réflexion	15
Chapitre 2 Méthodologie	16
2.1 Évolution de la fraction d'éjection	16
2.1.1 Introduction	16
2.1.2 Population	16
2.1.3 Déroulement	21
2.1.4 Instrument de mesure	24
2.1.5 Collecte de données	25
2.1.6 Gestion du temps et du personnel	27
2.1.7 Éthique	27
2.1.8 Budget	28

2.2 Évaluation du laboratoire d'échographie cardiaque du CHUS	28
2.2.1 Interprétation des échographies	28
2.2.2 Analyses statistiques	29
Chapitre 3 Résultats	30
3.1 Évolution de la fraction d'éjection	
3.1.1 Caractéristiques des sujets	30
3.1.2 Caractéristiques de l'infarctus	30
3.1.3 Traitement des sujets au congé	31
3.1.4 Évolution de la fraction d'éjection	32
3.1.5 Évolution de l'akinésie antérieure	34
3.1.6 Évolution de l'akinésie apicale	36
3.2 Évaluation du laboratoire d'échographie cardiaque du CHUS	37
3.2.1 Variabilité inter-évaluateur dans l'évaluation de la fraction d'éjection	37
3.2.2 Accord inter-observateur sur la contractilité segmentaire	37
Chapitre 4 Discussion	39
4.1 Évolution de la fraction d'éjection	39
4.1.1 Résultats clefs	39
4.1.2 Perspective dans la littérature actuelle	39
4.1.3 Retombées cliniques	41
4.1.4 Forces et limites de l'étude	42
4.2 Évaluation du laboratoire d'échographie cardiaque du CHUS	44
4.3 Réflexion éthique dans le cadre de l'étude ROSE	46
Conclusion	48
Références	49

Annexes :

Annexe 1: Inclusion à l'étude ROSE	56
Annexe 2: Images et boucles à acquérir	58
Annexe 3: Étude ROSE 1 mois	59
Annexe 4: Schéma résumant la collecte de données	60
Annexe 5 : Formulaire de consentement	61
Annexe 6: Budget anticipé	68

Liste des tableaux

1 : Caractéristiques des sujets	30
2 : Caractéristiques de l'infarctus	31
3 : Traitement des sujets au congé post infarctus	32
4 : Évolution de la fraction d'éjection	33
5 : FeVG à 48 heures et 1 mois lorsque dichotomisé $\leq 45\%$ versus $> 45\%$	34
6 : FeVG à 1 mois et 3 mois lorsque dichotomisé $\leq 45\%$ versus $> 45\%$	34
7 : Évolution de l'akinésie antérieure	35
8 : Variabilité inter-observateur dans l'évaluation de la fraction d'éjection	37
9 : Accord inter-observateur dans l'évaluation de l'akinésie antérieure	38

Liste des figures

1 : Évolution de la fraction d'éjection	33
2 : Évolution de l'akinésie des segments antérieurs	35
3 : Évolution du nombre de segments apicaux akinétiques	36

Liste des abréviations

2D : Deux dimensions
ARA : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
ASA : Acide acétylsalicylique
AVC : Accident vasculaire cérébral
CD : Disque compact
CÉR : Comité d'éthique de la recherche
CHUS : Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CK : Créatine kinase
ÉPTC 2 : Énoncé de politique des trois conseils
FeVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
GISSI-3 : Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell'infarto Miocardico
HEART study : Healing and Early Afterload Reduction study
HR : Hazard ratio, rapport du risque
IMAEST : Infarctus aigu avec élévation du segment ST
IMSEST : Infarctus aigu sans élévation du segment ST
IC : Intervalle de confiance
IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IQR : Écart interquartile
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IVA : Artère interventriculaire antérieure
LVEF : Left ventricular ejection fraction
MI : Myocardial infarction
NYHA : New York Heart Association
ROSE : Récupération objective de la fonction systolique évaluée par échocardiographie
SD : Écart-type
STEMI : ST elevation myocardial infarction

Chapitre 1

Mise en contexte

Dans le cadre de ma maîtrise, j'ai réalisé une étude observationnelle de cohorte évaluant l'évolution de la fraction d'éjection du ventricule gauche chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST antérieur. J'ai profité de cette étude pour évaluer le laboratoire d'échographie cardiaque du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Enfin, certaines questions éthiques ont été soulevées pendant l'étude et ont mené à une réflexion éthique.

1.1 Évolution de la fraction d'éjection du ventricule gauche

1.1.1 Problématique

Maladie coronarienne athérosclérotique

L'athérosclérose est une des principales causes de mortalité à travers le monde. Au cours des dernières décennies, la recherche a fait des progrès magistraux dans le domaine du traitement aigu de l'infarctus du myocarde et de la prévention secondaire chez les patients ayant présenté un événement vasculaire (Nabel and Braunwald 2012). Le fardeau global de maladie coronarienne athérosclérotique n'a cependant pas diminué et, en 2013, la maladie coronarienne athérosclérotique était la première cause de mortalité mondialement (Mortality and Causes of Death 2015).

L'athérosclérose survient lorsque des macrophages remplis de lipides se déposent dans la paroi des artères causant des stries lipidiques. Avec l'âge, ces stries lipidiques prennent de l'expansion et deviennent des plaques d'athérosclérose. La présence de facteurs de risque tels que le tabagisme, une histoire familiale de maladie coronarienne précoce, le diabète, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle accélère ce processus. Avec le temps, les plaques d'athérosclérose peuvent prendre de l'expansion au point de devenir critiques et de nuire au flot sanguin au niveau des artères (Libby 2013).

Les manifestations de la maladie vasculaire athérosclérotique varient selon les lits vasculaires affectés. Au niveau cardiaque, la progression lente de l'athérosclérose coronarienne est associée avec l'apparition de symptômes d'angine lorsque les plaques d'athérosclérose entraînent des blocages de plus de 70% d'une artère. Classiquement, l'angine se présente avec des symptômes tels que des douleurs rétro-sternales avec irradiation au cou et au membre supérieur gauche à l'effort. Cependant, chez certains patients, la dyspnée d'effort sera le seul symptôme angineux (Abrams 2005). Bien qu'elle limite les patients dans leur quotidien, l'angine ne cause pas de dommage au cœur.

Infarctus du myocarde

Un infarctus du myocarde survient lorsqu'il y a une occlusion aigue totale ou subtotale d'une artère coronaire. La rupture de plaques d'athérosclérose non obstructives avec formation de thrombus intra-coronarien cause la plupart des infarctus (Libby 2013). L'occlusion de l'artère coronaire entraîne un manque d'apport en oxygène (ischémie) au niveau du myocarde irrigué par cette artère. L'ischémie cause une nécrose des cellules musculaires cardiaques (cardiomyocytes). Une fois nécrosés, les cardiomyocytes ne peuvent pas se régénérer et le tissu cardiaque, normalement contractile, est remplacé par du tissu cicatriciel qui ne contribue pas à la contraction cardiaque.

On divise les infarctus du myocarde en deux groupes. Les infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (IMSEST) sont en général causés par des occlusions subtotaux des artères coronaires. On diagnostique un IMSEST quand les patients se présentent avec une augmentation des biomarqueurs cardiaques et soit des symptômes d'ischémie, des changements ischémiques à l'électrocardiogramme autres qu'un sus-décalage du segment ST, de nouvelles anomalies régionales de la contractilité à l'échocardiogramme, la perte de myocarde viable à l'imagerie ou l'identification de thrombus intracoronarien à l'angiographie ou encore à l'autopsie (Thygesen et al. 2012). Comme un certain flot coronarien est maintenu, la nécrose myocardique associée à ces infarctus ne

cause en général pas de dommages majeurs. En contrepartie, les infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IMAEST) sont généralement causés par une occlusion aigüe, soutenue et complète de l'artère interventriculaire antérieure (American College of Emergency et al. 2013). L'absence complète de flot sanguin en aval de l'occlusion cause une ischémie aigüe du myocarde. On pose le diagnostic d'IMAEST en présence de symptômes typiques d'ischémie, d'élévation persistante du segment ST au niveau de l'électrocardiogramme et de relâche plasmatique de biomarqueurs cardiaques (Thygesen et al. 2012). Les dommages causés par un infarctus sont proportionnels à la durée de l'ischémie (Keeley and Hillis 2007). La nécrose associée aux IMAEST est plus importante que celle causée par les IMSEST.

Le coeur est irrigué par trois artères coronaires: l'artère descendante antérieure et l'artère circonflexe, qui originent toutes deux du tronc commun, et l'artère coronaire droite. De façon classique, une occlusion de l'artère coronaire droite est associée à un infarctus de la paroi inférieure avec ou sans atteinte du coeur droit. Une occlusion de l'artère coronaire circonflexe est associée avec des infarctus inférieurs ou latéraux dépendamment de certaines variantes anatomiques. Une occlusion de l'artère descendante antérieure est associée à des infarctus antérieurs, apicaux, septaux et parfois latéraux.

Infarctus antérieur et risque thromboembolique

Le territoire irrigué par l'artère interventriculaire antérieure est le plus étendu. Aussi, à la suite d'un infarctus de la paroi antérieure, une proportion significative des patients présente une dysfonction ventriculaire gauche avec ou sans insuffisance cardiaque clinique (Kashani et al. 2004). Les IMAEST antérieurs sont généralement causés par une occlusion aigüe, soutenue et complète de l'artère interventriculaire antérieure (American College of Emergency et al. 2013). Celle-ci irrigue la paroi antérieure et l'apex du ventricule gauche. Ainsi, une atteinte de la contractilité de ces segments du ventricule gauche est une conséquence fréquente d'un IMAEST antérieur (Asinger et al. 1981).

La présence de plusieurs segments de myocarde contigus akinétiques, dyskinétiques ou anévrysmaux prédispose à la formation d'un thrombus (Gianstefani et al. 2014). Des études réalisées avant l'ère de la reperfusion par thrombolyse ou angioplastie rapportent des thrombi chez jusqu'à 34% des patients après un infarctus antérieur (Weinreich et al. 1984). À l'ère de la reperfusion par angioplastie primaire, dans une cohorte de 200 patients, il y avait présence de thrombus chez 17% des patients après un IMAEST antérieur et 3% des patients après un IMAEST non-antérieur (Nayak et al. 2004). Une autre étude de cohorte rétrospective de 1 059 patients publiée en 2014 rapporte la présence de thrombus chez 4% des patients après un infarctus (Gianstefani et al. 2014). En analyse multivariée, la localisation antérieure de l'infarctus était associée à un rapport de cote de 10,9 (95% IC 3,07, 38,75) pour la présence de thrombus (Gianstefani et al. 2014).

La présence de thrombus intracardiaque est cliniquement importante. S'il y a embolisation au niveau périphérique ou cérébral, ces thrombi ont des conséquences majeures avec des séquelles qui peuvent être permanentes (Johannessen et al. 1988). Par exemple, une embolisation au niveau périphérique entraîne une ischémie aiguë d'un membre qui peut causer une perte de fonction à long terme si le traitement tarde à être instauré (Hirsch et al. 2006). Pour ce qui est des embolisations cérébrales, elles causent des accidents vasculaires cérébraux qui peuvent laisser les patients paralysés et aphasiques ou même causer la mort (Jauch et al. 2013).

L'association entre la présence d'un thrombus intracardiaque et la survenue d'évènements emboliques a été évaluée dans une méta-analyse de 11 études (856 patients) (Vaitkus et Barnathan 1993). Le rapport de cote combiné pour le risque d'embolisation en présence de thrombus est de 5,45 (95% IC 3,02, 9,83) (Vaitkus et Barnathan 1993). Une méta-analyse de quatre études (307 patients) a démontré une diminution significative de la formation de thrombus chez les patients anticoagulés avec une différence dans le taux d'évènements combinés de

-0,19% (95% IC -0,09%, -0,28%) (Vaitkus et Barnathan 1993). Cette diminution dans l'incidence de thrombi intracardiaques se répercute aussi sur les évènements cliniques tel qu'en témoigne une méta-analyse de sept études (270 patients) qui rapporte un rapport de cote de 0,14 (95% IC 0,04, 0,52) pour la survenue de complications emboliques chez les patients anticoagulés (Vaitkus et Barnathan 1993).

Sur la base de ces données, jusqu'à récemment la majorité des patients qui présentaient une akinésie des segments antérieurs ou apicaux à la suite d'un infarctus du myocarde étaient anticoagulés avec un antagoniste de la vitamine K (par exemple la warfarine) en plus de prendre une double thérapie antiplaquettaire (ASA et inhibiteurs du P2Y₁₂ tel que le clopidogrel) pour prévenir la formation d'un thrombus et l'embolisation (Nayak et al. 2004). Cette triple thérapie affectant la coagulation n'est pas sans risque. Une étude de cohorte appariée de patients nécessitant une anticoagulation au long terme et ayant subi une angioplastie suggère un rapport du risque de saignement majeur de 5,0 (95% IC 1,4, 17,8) avec l'ajout de double thérapie antiplaquettaire (DeEugenio et al. 2007). Une étude randomisée de 573 patients sous warfarine chez qui on comparait l'ajout de simple versus double thérapie antiplaquettaire suggère une augmentation absolue chez les patients avec double thérapie de 25% (19,4% versus 44,4%, HR 0,36 ; 95% IC 0,26, 0,50) de l'incidence de saignements en général (Dewilde et al. 2013). Ce risque pourrait être plus élevé pour des patients chez qui une anticoagulation a été initiée récemment étant donné l'observation d'un déclin du risque de saignement après les premiers mois d'anticoagulothérapie.

La littérature suggère que les évènements emboliques surviennent principalement dans les premiers mois après un infarctus (Weinreich et al. 1984) et que les thrombi tendent à disparaître avec le temps (Greaves et al. 1997; Mikell et al. 1982; Turpie et al. 1989) d'où la recommandation d'anticoagulation pour une période de trois mois (American College of Emergency et al. 2013; Fihn et al. 1993).

Les lignes directrices recommandaient jusqu'à récemment (Classe I, niveau d'évidence C) l'anticoagulation des patients qui, après un IMAEST, étaient jugés à haut risque d'embolie systémique tels que les infarctus étendus ou de la paroi antérieure (Antman et al. 2008). En 2013, le niveau de recommandation a été diminué (Classe IIB) et la recommandation a été restreinte aux patients présentant une akinésie ou une dyskinésie antérieure ou apicale (American College of Emergency et al. 2013). Ce changement de classe de recommandation est uniquement basé sur l'avis d'experts tel que l'indique le niveau d'évidence. Aucune nouvelle donnée reliée à ce sujet et de calibre à faire changer des lignes directrices n'a été publiée entre les deux itérations.

En contrepartie, deux nouveaux inhibiteurs du P2Y12 sont arrivés sur le marché : le ticagrelor et le prasugrel. Les essais cliniques qui supportent l'usage de ces traitements ont inclus des patients avec IMAEST antérieur (Montalescot et al. 2009; Steg et al. 2010). Ces nouveaux antiplaquettaires diminuent les événements cardiovasculaires lorsque comparés avec le clopidogrel, mais ils ont aussi un effet plus prononcé sur le risque de saignement qui incite les cliniciens à user de prudence lors de l'ajout d'un anticoagulant en triple thérapie. Il n'y a pas de données disponibles sur l'incidence de thrombus chez les patients traités avec ticagrelor ou prasugrel. Une seule étude rapporte l'incidence de saignement chez des patients sous triple thérapie avec un nouvel inhibiteur du P2Y12. Cette étude rétrospective observationnelle de 377 patients sous triple thérapie traités avec du clopidogrel ou du prasugrel suggère une augmentation significative des saignements avec le prasugrel (HR 4,6 ; 95% IC 1,9, 11,4) (Sarafoff et al. 2013). L'incidence d'événements emboliques était similaire dans les deux groupes (Sarafoff et al. 2013). Ces données viennent appuyer les résultats d'un registre prospectif unicentrique ayant évalué tous les patients avec IMAEST antérieur et FeVG de moins de 40% sans évidence de thrombus à l'échographie initiale sur une période de dix ans (Buss et al. 2013). Des 269 patients inclus dans l'analyse, 162 ont été anticoagulés. L'incidence d'événements emboliques était similaire

dans les deux groupes. Les deux groupes présentaient des caractéristiques similaires. Il est à noter toutefois qu'étant donné la nature observationnelle de l'étude, des facteurs non capturés par les chercheurs auraient pu influencer la décision du clinicien de suggérer une anticoagulation.

1.1.2 Recension des écrits

La récupération de la fraction d'éjection après un infarctus du myocarde est un sujet pour lequel il n'est pas possible de faire une revue exhaustive et systématique de la littérature de façon usuelle. Par exemple, lorsqu'on recherche dans MEDLINE, de la création de la banque de données au 1er décembre 2015, avec les termes *left ventricular ejection fraction* et *myocardial infarction* et *recuperation* ou *improvement*, on obtient 368 citations potentiellement pertinentes. Lors de la révision de ces citations, la grande majorité se sont avérées non pertinentes. Elles portaient sur des études pré-cliniques, la viabilité myocardique en insuffisance cardiaque, les thérapies par cellules souches, la réhabilitation après un infarctus et d'autres sujets non reliés au domaine à l'étude. Les données les plus pertinentes sur ce sujet sont en général trouvées dans des articles dont le sujet principal est différent.

Après un infarctus, on observe une amélioration de la fraction d'éjection chez une proportion significative des patients. Une sous-étude de l'étude HEART (Healing and Early Afterload Reduction study) a évalué la fraction d'éjection évaluée par échocardiographie un jour, 14 jours et 90 jours après un infarctus antérieur chez 249 patients dont 65% avaient été revascularisés par fibrinolyse (Solomon et al. 2001). Vingt-deux pourcent des sujets présentaient une récupération complète de la contractilité segmentaire et de la FeVG à 90 jours et 36% présentaient une récupération partielle (Solomon et al. 2001). La majorité de la récupération survenait dans les premiers 14 jours, cependant certains patients présentaient une récupération entre 14 et 90 jours (13% à 14 jours versus 22% à 90 jours pour la récupération complète) (Solomon et al. 2001). Pour ce qui est des patients avec

récupération partielle, ils étaient plus nombreux à 14 jours (42%) qu'à 90 jours (36%) (Solomon et al. 2001).

Une amélioration de 5% de la FeVG est en général jugée comme cliniquement significative. En effet, la littérature suggère qu'une diminution de 5% de la fraction d'éjection est associée à une augmentation de la mortalité (Volpi et al. 1993). Dans la sous-étude de HEART, 53% des sujets ont vu leur FeVG s'améliorer d'au moins 5% (Solomon et al. 2001). Seize pourcent des patients ont quant à eux présenté une diminution de la FeVG d'au moins 5%. Étant donné la formulation plutôt vague de la recommandation actuelle, la décision de débuter une thérapie par anticoagulation et le degré d'amélioration de la FeVG qui entraînerait un arrêt de cette thérapie est laissé à la discrétion du clinicien. Il est donc impossible de prédire si une amélioration de 5% conduirait à un arrêt de l'anticoagulation. Après discussion informelle avec nos collègues cardiologues dans plusieurs centres, la tendance semble être à ne pas amorcer ou à cesser l'anticoagulation si la FeVG est supérieure ou égale à 45% ou s'il y a récupération de la contractilité segmentaire des parois antérieures ou apicales atteintes.

L'amélioration de la contractilité segmentaire est attribuée à ce qu'on appelle le myocarde abasourdi (*stunning* en anglais). Ce myocarde a été affecté par l'ischémie et ne contractera initialement pas après un infarctus, sa perfusion est toutefois normale (Bolli 1992). Ce myocarde peut cependant récupérer et contribuer à une amélioration de la contractilité et de la FeVG. La fenêtre de temps nécessaire pour la récupération de la contractilité est mal décrite. Des études réalisées il y a plus de 25 ans suggèrent que la majorité de l'amélioration survient dans les premiers sept jours après un infarctus (Kadowaki et al. 1992; Sheehan et al. 1988).

Dans la pratique actuelle, une première échographie cardiaque est en général réalisée entre deux et sept jours post infarctus du myocarde afin d'éliminer la présence de complications mécaniques, de connaître la FeVG et de savoir s'il y a

présence d'anomalies régionales de la contractilité. Les médecins intensifient le traitement médical des patients en fonction de leur FeVG. La présence d'anomalies régionales de la contractilité modifie la durée recommandée d'abstinence de conduite automobile. Le délai optimal pour évaluer la récupération de la FeVG après un infarctus est inconnu. Les lignes directrices suggèrent simplement qu'il est raisonnable de répéter l'imagerie dans les 30 à 90 jours (niveau d'évidence C) (American College of Emergency et al. 2013).

Avec la sensibilisation de la population et de la communauté médicale à l'importance d'une revascularisation précoce, la disponibilité plus étendue de l'angioplastie primaire et l'optimisation du traitement médical après un infarctus, notre hypothèse est que la contractilité segmentaire s'améliorera principalement dans le premier mois après un infarctus. Si notre hypothèse s'avérait vraie, la durée de la triple thérapie (ASA, inhibiteur du P2Y12, warfarine) pourrait éventuellement être raccourcie afin d'éviter que les patients ayant récupéré précocement soient exposés au risque de saignement s'ils ne nécessitent pas la protection anti-thrombotique.

1.1.3 Question de recherche

Chez des patients ayant subi un IMAEST antérieur revascularisés par angioplastie primaire, la récupération de la FeVG et des anomalies cinétiques des segments antérieurs et apicaux est-elle statistiquement significative à un mois post infarctus?

1.1.4 Hypothèse de recherche

La récupération de la fraction d'éjection évaluée visuellement et par la méthode de Simpson 2D et de l'akinésie antérieure sera déjà statistiquement significative et cliniquement significative (amélioration $\geq 5\%$ de FEVG) à un mois post infarctus du myocarde (IMAEST) en comparaison avec l'échographie précoce post infarctus. Cela, chez des patients revascularisés par angioplastie primaire.

1.2 Évaluation du laboratoire d'échographie du CHUS

1.2.1 Problématique

L'accord inter-observateur dans l'évaluation de la FeVG et de la contractilité segmentaire à l'échocardiogramme est essentiel à la validité interne des résultats de l'étude ROSE. De plus, l'évaluation de la qualité de la pratique médicale fait partie intégrante des programmes de développement professionnel continu des médecins en pratique (www.cmq.org).

L'évaluation précise de la fraction d'éjection du ventricule gauche est d'une importance clinique primordiale. L'indication de plusieurs des thérapies offertes aux patients avec dysfonction ventriculaire gauche dépend de l'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (Hunt et al. 2009; McKelvie et al. 2013). Par exemple, on doit considérer l'implantation d'un cardiostimulateur-défibrillateur chez les patients avec maladie coronarienne athérosclérotique et FeVG inférieur ou égal à 30% ou 35% selon la tolérance du patient à l'effort (McKelvie et al. 2013). Des études cliniques ont démontré que les cardiostimulateurs-défibrillateurs implantables diminuent la mortalité dans cette population (Bardy et al. 2005; Theuns et al. 2010).

Nous avons profité de l'étude ROSE pour conduire une sous-étude ayant pour objectif d'évaluer la qualité du laboratoire d'échographie cardiaque du CHUS. Étant donné l'importance clinique de la valeur de la fraction d'éjection, nous avons évalué la variabilité inter-évaluateur de la fraction d'éjection. Par ailleurs, comme la décision de procéder à des examens invasifs peut être basée sur la présence d'anomalies régionales de la contractilité, nous avons évalué l'accord inter-observateur dans l'évaluation d'anomalies régionales de la contractilité.

1.2.2 Recension des écrits

La variabilité inter-évaluateur dans l'évaluation de la FeVG et l'accord inter-observateur sur la contractilité segmentaire n'ont jamais été évalués au laboratoire du CHUS dans le passé.

1.2.3 Questions de recherche

- Quelle est la variabilité inter-évaluateur dans l'évaluation de la fraction d'éjection des patients après un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST antérieur au laboratoire d'échographie cardiaque du CHUS?
- Quel est l'accord inter-observateur sur la contractilité segmentaire des patients ayant subi un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST antérieur au laboratoire d'échographie du CHUS?

1.2.4 Hypothèse de recherche

Avant de débiter nos analyses, nous pensions que la variabilité inter-évaluateur dans l'évaluation de la FeVG serait inférieure à 5%. Pour ce qui est de l'accord inter-observateur, notre hypothèse était que l'accord serait substantiel, ce qui correspond à un kappa entre 0,61 et 0,80 (Landis et Koch 1977).

1.3 Réflexion éthique dans le cadre de l'étude ROSE

1.3.1 Problématique

Dans le cadre de ce projet, mes rôles de clinicienne et de chercheure se sont retrouvés parfois en confrontation. Deux types de situations légèrement différentes, mais faisant partie d'un même spectre du point de vue éthique, se sont présentés et m'ont amenée à réfléchir sur la conduite optimale fondée sur les principes éthiques.

Tout d'abord, il est arrivé que les médecins traitants des patients inclus dans mon projet de recherche m'appellent afin d'obtenir les résultats de l'échographie

effectuée en recherche. Pas simplement par curiosité, mais plutôt en vue de modifier le traitement du patient dans le meilleur intérêt de celui-ci.

L'autre situation qui s'est présentée est la découverte fortuite à l'échographie de recherche d'une trouvaille qui nécessiterait une modification de la prise en charge du patient et pour laquelle l'absence de changement dans le traitement du patient pourrait entraîner des préjudices.

Dans la mesure où les échographies cardiaques réalisées dans le cadre du projet sont des échographies de recherche, j'ai été embêtée : Avais-je le devoir et/ou le droit de transmettre des informations concernant l'échographie de recherche au médecin traitant du patient? Avais-je le devoir et/ou le droit de divulguer des trouvailles nécessitant une modification de la prise en charge du sujet de recherche? D'autant plus que le patient n'a pas consenti à ce que les résultats de l'échographie soient transmis à des gens en dehors du projet de recherche. Je voyais un potentiel conflit entre la nécessité de préserver la confidentialité des données recueillies dans le cadre de mon projet de recherche et mon devoir de non-malfaisance de clinicienne qui me dit que je dois agir dans le meilleur intérêt du patient.

1.3.1 Recension des écrits

J'ai révisé l'Énoncé de politique des trois conseils, le code civil du Québec et le Code de déontologie du Collège des médecins du Québec en quête de guidance.

Dans mes recherches, j'ai trouvé quelques passages dans l'Énoncé de politique des trois conseils. Tout d'abord, il est clairement établi dans les principes directeurs que : « *La préoccupation pour le bien-être signifie que les chercheurs et les CÉR s'efforceront de protéger le bien-être des participants.* » (54) Aussi, bien que l'échographie ne comporte pas de risque comme tel, la non-divulcation d'une trouvaille pourrait en comporter. Dans cet ordre d'idées, il est écrit que : « *Les chercheurs et les CÉR doivent tenter de réduire au minimum les risques associés*

à un projet de recherche particulier. » (54) Je crois cependant que le paragraphe le plus important pour m'aider est le suivant :

« Il faut parfois concilier le devoir éthique de confidentialité avec des considérations d'ordre éthique ou des impératifs juridiques ou professionnels qui exigeraient la divulgation de renseignements constitués ou obtenus dans le cadre de travaux de recherche. » (54, p.60)

De façon encore plus spécifique, les trois conseils affirment :

« Dans certaines circonstances exceptionnelles et impérieuses, par exemple, les chercheurs ont parfois l'obligation de divulguer des renseignements aux autorités afin de protéger la santé, la vie ou la sécurité d'un participant ou d'un tiers. Les chercheurs devraient être au courant des codes d'éthique ou des lois susceptibles d'exiger la divulgation de renseignements qu'ils obtiennent dans le contexte de la recherche. » (54, p.60-61)

À la suite de ces lectures, j'ai cherché les codes d'éthique et lois susceptibles en question. D'abord, on retrouve à l'article 1474 du code civil du Québec que

« Une personne ne peut exclure ou limiter sa responsabilité pour le préjudice matériel causé à autrui par une faute intentionnelle ou une faute lourde; la faute lourde est celle qui dénote une insouciance, une imprudence ou une négligence grossières. Elle ne peut aucunement exclure ou limiter sa responsabilité pour le préjudice corporel ou moral causé à autrui. » (Code civil du Québec, article 1474)

N'étant pas légiste, je me suis questionné à savoir si l'omission de la transmission d'une information connue comme potentiellement préjudiciable au sujet de recherche pouvait constituer une faute intentionnelle. Je n'ai pas trouvé de réponse claire là-dessus, mais de toute façon, j'essaierais d'éviter ce genre de situation.

Dans le même ordre d'idée, le code déontologique du Collège des médecins du Québec affirme que : *« Le médecin a le devoir primordial de protéger et de promouvoir la santé et le bien-être des individus qu'il sert, tant sur le plan individuel que collectif. »* Pour les situations plus critiques, le code déontologique prévoit que :

« Le médecin doit porter secours et fournir les meilleurs soins possibles à un patient lorsqu'il est vraisemblable de croire que celui-ci présente une condition susceptible d'entraîner des conséquences graves à moins d'attention médicale immédiate. » (Code de déontologie des médecins, article 38)

En contrepartie, l'article 37 du code civil du Québec statue que :

« Toute personne qui constitue un dossier sur une autre personne doit avoir un intérêt sérieux et légitime à le faire. Elle ne peut recueillir que les renseignements pertinents à l'objet déclaré du dossier et elle ne peut, sans le consentement de l'intéressé ou l'autorisation de la loi, les communiquer à des tiers ou les utiliser à des fins incompatibles avec celles de sa constitution. »(Code civil du Québec, article 37)

De façon intéressante, l'Énoncé de politique des trois conseils amène des pistes de solution pour les situations inattendues:

« Il arrive que des chercheurs recueillent, de façon inattendue, de l'information dont la divulgation à un tiers serait justifiée. Dans d'autres situations, ils reçoivent d'un tiers une demande de divulgation. Dans un cas comme dans l'autre, le fait d'informer un participant de la divulgation revêt sans doute de l'importance dans l'optique de la relation de confiance avec le participant et de la préservation de la validité de son consentement. Dans leur processus de décision d'informer un participant d'une divulgation et afin de choisir les moyens et le moment de le faire, les chercheurs tiendront compte des normes en vigueur dans leur discipline; ils consulteront aussi, selon le cas, le CÉR, des collègues, l'organisme professionnel compétent ou un avocat. » (ÉPTC 2, p.62)

Ainsi que pour les projets où ce genre de situations risque d'être récurrent :

« Les chercheurs qui ont tout lieu de croire que leur étude les obligera, pour des raisons d'ordre éthique ou juridique, à divulguer de l'information recueillie dans le cadre de leurs travaux doivent informer le CÉR et les participants éventuels de la possibilité qu'ils soient tenus de procéder à une divulgation. Le fait d'informer les participants de l'existence d'obligations de divulgation raisonnablement prévisibles est un aspect important du processus de consentement. » (ÉPTC 2, p.62)

1.3.2 Questions pour réflexion

- Quelle est la conduite optimale fondée sur les principes éthiques lorsque des cliniciens demandent l'accès à des résultats de recherche?
- Quelle est la conduite optimale fondée sur les principes éthiques lorsque des découvertes fortuites pendant des examens de recherche nécessitent une prise en charge?

Chapitre 2

Méthodologie

2.1 Évaluation de la fraction d'éjection

2.1.1 Introduction

Dispositif

Nous avons choisi de conduire une étude unicentrique prospective de cohorte. Étant donné l'absence d'intervention, il s'agissait du devis le moins à risque de biais nous permettant de répondre à la question de recherche. En effet, le caractère prospectif de la collecte de données nous a permis de recueillir des données sur les facteurs confondants potentiels pour l'ensemble des patients. Par ailleurs, comme la fraction d'éjection n'est pas évaluée de routine un mois après l'infarctus, une étude de cohorte rétrospective ne nous aurait pas permis de répondre à la question. Aussi, comme la question de recherche ne concernait pas les prédicteurs de récupération de la fraction d'éjection après un infarctus antérieur, elle se prêtait mal à un devis de type cas-témoin.

Contexte

Le projet a été approuvé par le comité d'éthique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) en 2009. Le recrutement des sujets s'est déroulé de mars 2010 à avril 2012. Le CHUS est un centre tertiaire en cardiologie situé au Québec (Canada). Il est composé de deux hôpitaux avec un total de 677 lits. Les patients des centres hospitaliers situés dans un rayon d'environ 120 km autour de Sherbrooke sont référés au CHUS pour des angioplasties primaires. On y a réalisé 320 angioplasties primaires en 2013 (données non publiées, Dr Paul Farand).

2.1.2 Population

Population à l'étude

Nous avons recruté des patients majeurs s'étant présenté avec un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST antérieur et qui présentaient à

l'échographie précoce (de 48 heures à sept jours post infarctus) une fraction d'éjection inférieure à 45% et une akinésie antérieure ou apicale. Ces patients devaient avoir bénéficié d'une thérapie de reperfusion par angioplastie primaire. Nous avons tenté d'évaluer l'admissibilité et de recruter des patients consécutifs.

Sélection des patients

Les cardiologues échographistes, les médecins responsables de l'unité coronarienne ainsi que les médecins-résidents en stage à l'unité coronarienne ont été informés du projet et sensibilisés à l'importance de recruter des patients consécutifs. Ils étaient responsables d'alerter l'équipe de recherche des patients potentiels. Après vérification, s'ils rencontraient les critères d'inclusion, les patients étaient approchés pour participer à l'étude à la suite de leur échographie cardiaque post-infarctus. S'ils étaient intéressés, un investigateur qui ne faisait pas partie de l'équipe traitante du patient allait les rencontrer pour leur expliquer les implications du projet de recherche et pour répondre à leurs questions. Les patients qui, après avoir rencontré un investigateur, refusaient de participer à l'étude, ne remplissaient pas les critères d'inclusion ou qui devaient être exclus, étaient comptabilisés.

Critères d'inclusion

Pour être inclus, un patient devait :

- Être âgé de plus de 18 ans
- Avoir subi un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST et avoir bénéficié d'un traitement de reperfusion par angioplastie primaire.

C'est-à-dire que l'ECG initial devait démontrer un sus-décalage d'au moins un mm dans deux dérivations correspondant à un même territoire vasculaire et que les patients devaient avoir été envoyés au laboratoire d'hémodynamie pour angioplastie en première intention et non à la suite d'un échec de thrombolyse.

- Présenter une akinésie antérieure ou apicale et une fraction d'éjection égale ou inférieure à 45% à l'échocardiographie transthoracique précoce (réalisée entre 48 heures et sept jours post infarctus)

Critères d'exclusion

Les patients étaient exclus s'ils présentaient une des caractéristiques suivantes :

- Dysfonction ventriculaire gauche pré-infarctus
- Bloc de branche gauche
- Pronostic vital de moins de six mois, évalué par le médecin traitant
- Infarctus avec classe de Killip IV (choc cardiogénique)
- Angioplastie de sauvetage post-thrombolyse
- Images échocardiographiques sous-optimales (l'usage de substance de contraste échocardiographique est permise)
- Valvulopathie significative (gradée comme modérée ou sévère)
- Orientation vers une revascularisation chirurgicale précocement
- Grossesse ou allaitement
- Inaptitude à consentir

Nous avons exclu les patients qui présentaient une dysfonction ventriculaire gauche pré-infarctus étant donné que la possibilité de récupération de la FeVG n'est pas la même chez ces patients. Les patients avec bloc de branche gauche et images échographiques sous optimales ont été exclus car l'évaluation de la FeVG et de la contractilité segmentaire est limitée chez eux. Nous avons exclu les patients avec un pronostic vital inférieur à la durée du suivi de notre étude pour éviter les pertes au suivi. Les patients en choc cardiogénique subissent en général leur échographie cardiaque initiale alors qu'ils sont sous vasopresseurs et/ou inotropes, parfois même alors qu'un ballon intra-aortique est en place. La FeVG mesurée à ce moment est une surestimation de la FeVG réelle; ils ont été exclus. Nous avons limité notre étude aux patients revascularisés par angioplastie primaire étant donné que les délais de reperfusion sont plus longs en angioplastie de sauvetage. Une valvulopathie significative peut nuire à la

récupération de la FeVG; ces patients ont aussi été exclus. Les patients orientés vers une revascularisation chirurgicale précoce représentent une population distincte que nous avons choisi arbitrairement d'exclure.

Dimension de l'échantillon

L'hypothèse initiale était que la fraction d'éjection allait s'améliorer de 5 % à un mois par rapport à l'échographie initiale. Nous avons calculé notre taille d'échantillon en utilisant un test t pour deux groupes indépendants, malgré le fait que nos deux groupes soient dépendants. Nous avons utilisé la formule suivante (Julious 2004) :

$$t = \frac{(\overline{x_1} - \overline{x_2}) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{s_p^2 / n_1 + s_p^2 / n_2}}$$

Nous avons utilisé une valeur de p standard de 0,05 (bilatérale) et une puissance de 80%. L'écart type usuel d'une mesure de fraction d'éjection à l'échographie est de 6% (McMurray et al. 2014; Ruschitzka et al. 2013) mais est souvent plus grande, jusqu'à 10% (Bolognese et al. 2002; Savoye et al. 2006), notamment dans le contexte de groupe de patients avec anomalies segmentaires de contractilité. Arbitrairement, nous avons utilisé 8 % pour notre calcul de taille d'échantillon. Ainsi, la taille d'échantillon calculée était de 42 patients. Étant donné la possibilité de perte au suivi, nous avons décidé de viser l'inclusion de 50 patients. Cette erreur de formule nous a donné une taille d'échantillon plus grande que ce que nous aurait donné le test approprié (test t pour deux groupes dépendants).

Lorsque calculée pour des groupes dépendants en utilisant la formule suivante (Julious 2004):

$$t = \frac{\bar{d} - \mu_d}{s_d / \sqrt{n}}$$

La taille d'échantillon nécessaire pour avoir une puissance de 80% pour détecter une différence de 5% en tenant compte d'un écart-type de 8% et d'une erreur alpha de 5% est de 23 patients. Notre estimation plus conservatrice est associée à une augmentation de la puissance de notre étude. La puissance estimée avec la formule appropriée est calculée à 97%.

Contrôle du biais d'échantillonnage

Une partie du biais d'échantillonnage a été contrôlée du fait que les patients qui font des infarctus du myocarde avec élévation du segment ST se présentent en général à l'hôpital. De plus, notre population visée ne comprenait que les patients revascularisés. Ainsi, les patients se présentant tardivement à la salle d'urgence pour un infarctus du myocarde infarctus «complété » n'auraient pas été éligibles. Nous avons colligé les données démographiques, les antécédents et la médication de nos patients afin de faire ressortir les facteurs confondants majeurs.

Disponibilité de l'échantillon

Chaque année, un peu plus de 300 patients avec infarctus du myocarde avec élévation du segment ST se présentent ou sont référés au CHUS pour une angioplastie primaire. Il nous semblait initialement réaliste de compléter le recrutement en deux ans.

Mesures pour éviter les pertes au suivi et les abandons

Afin d'éviter les pertes au suivi, nous avons demandé aux patients de fournir si possible deux numéros de téléphone au moment de la signature du formulaire de consentement. De plus, ils ont été contactés dans les deux semaines précédant le moment prévu de l'échographie à un mois et de l'échographie à trois mois afin de

fixer un rendez-vous avec eux. Ils ont été recontactés la veille de l'échographie de un mois afin de confirmer le rendez-vous.

2.1.3 Déroulement

Description

Les patients étaient approchés par un membre de leur équipe traitante (médecin ou médecin-résident) après une échographie effectuée dans les 48 heures à sept jours post-infarctus. Le membre de l'équipe leur expliquait qu'ils étaient admissibles pour un projet de recherche. S'ils démontraient un intérêt pour participer à l'étude, le médecin chercheur responsable ou un de ses collègues allait rencontrer les patients afin de leur présenter le projet et de répondre à leurs questions. Si les patients acceptaient de participer, ils signaient le formulaire de consentement à ce moment et on procédait à la collecte de données pour le questionnaire d'inclusion (via discussion avec le patient et consultation du dossier médical). De plus, une copie de l'ECG diagnostique de l'IMAEST était jointe au formulaire de collecte de données.

Tous les traitements nécessités par la situation clinique du patient étaient permis. Les traitements pharmacologiques pertinents et leurs posologies étaient colligés pour la durée de l'étude.

Rencontre initiale

Les caractéristiques des patients (âge, sexe, ethnie, facteurs de risques) ainsi que la description de l'infarctus (valeur maximale des CK, localisation de l'infarctus, durée d'ischémie, anatomie coronarienne) étaient des données colligées lors de la visite d'explications par rapport à l'étude si le patient acceptait de participer. Ces informations provenaient d'informations fournies par le sujet et du dossier médical (voir Annexe 1: Inclusion à l'étude ROSE). Les boucles et images de l'échographie précoce étaient transférées sur un CD (voir Annexe 2 : Images et boucles à acquérir) pour être interprétées à l'aveugle à un moment ultérieur.

Échographie à un mois

Cette échographie était effectuée à un mois +/- une semaine de l'infarctus. Des techniciens expérimentés ou des résidents faisaient l'acquisition d'images et de boucles qui étaient par la suite transférées sur un CD où le patient était identifié par son numéro de participation à l'étude et ses initiales. À ce moment, l'investigateur ou une personne déléguée en son absence rencontrait brièvement le participant afin de remplir le questionnaire un mois (voir Annexe 3 : Étude ROSE 1 mois).

Échographie à trois mois

Cette échographie était effectuée trois mois +/- une semaine après l'infarctus. Les images étaient acquises par l'équipe usuelle du laboratoire d'échographie cardiaque du CHUS qui est composée de technologues expérimentés, de médecins-résidents et de cardiologues-échographistes. Une copie des images et boucles sur CD était acheminée à l'équipe d'investigation.

Après l'échographie de trois mois, la participation du patient à l'étude était terminée (voir Annexe 4).

Acquisition d'images

Les images étaient acquises avec un appareil d'échocardiographie de type *Vivid* (fabricant GE) ou *IE33* (fabricant Phillips). Une sonde séquentielle était utilisée. Les échographies ont été réalisées par des technologues expérimentés en échographie cardiaque ou par des résidents de cardiologie avec au moins six mois de formation en échographie cardiaque.

Interprétation des images

Les images étaient interprétées par deux cardiologues-échographistes indépendants à l'aveugle des données cliniques et du délai entre l'infarctus et l'échographie. Ils devaient se prononcer sur la présence d'anomalies de la contractilité de la paroi antérieure et des segments apicaux, ainsi que sur la

fraction d'éjection évaluée visuellement et par la méthode de Simpson 2D. Ils pouvaient retracer eux-mêmes le contour endocardique ou utiliser le tracé effectué par la personne ayant acquis les images. Le tracé était fait selon les recommandations de la Société américaine d'échocardiographie en incluant les muscles papillaires et les trabéculations dans la cavité (Lang et al. 2005). Les cardiologues-échographistes complétaient alors une feuille de rapport. La moyenne des lectures des deux cardiologues était utilisée. Pour ce qui est de la contractilité des segments antérieurs et apicaux, nous avons décidé de choisir la plus sévère des évaluations afin d'éviter de conclure trop facilement à une amélioration par rapport à l'échographie cardiaque initiale. C'est-à-dire que si le premier évaluateur jugeait la paroi hypokinétique et le second la jugeait akinétique, nous considérons la paroi akinétique.

Mesures de contrôle des biais

Biais de sélection de procédure

Les patients âgés sont plus souvent référés pour des angioplasties primaires en raison du risque de saignement accru avec la thrombolyse et un bénéfice moins clair dans la population gériatrique (Ahmed et al. 2006). Par ailleurs, les patients qui activent leur classe de Killip ont aussi un bénéfice plus marqué avec la revascularisation invasive (Rott et al. 2001). Nous avons recueilli les caractéristiques démographiques des sujets ainsi que des données sur l'infarctus afin de faire ressortir ces facteurs pronostiques (voir Annexe 1 : Inclusion à l'étude ROSE).

Par ailleurs, lorsque le délai entre le début des douleurs et la reperfusion est prolongé, les lignes directrices suggèrent d'orienter les patients vers l'angioplastie primaire (American College of Emergency et al. 2013). Ces patients risquent d'avoir des dommages myocardiques plus significatifs et moins réversibles. Nous avons donc recueilli la date et l'heure approximative du début des symptômes et de la reperfusion afin de caractériser notre échantillon.

Biais de préférence du chiffre terminal

Il est usuel que les fractions d'éjection dans les rapports d'échocardiographies se terminent par zéro ou cinq. Par ailleurs, dans notre centre, les cardiologues-échographistes ont tendance à rapporter un intervalle de 5% (par exemple 30 à 35%). Afin de simplifier les analyses, il leur a été demandé de se prononcer sur une valeur de fraction d'éjection (par exemple, 33%) et non un intervalle (par exemple, 30-35%).

Biais d'attentes

Il est généralement attendu que la fonction ventriculaire gauche s'améliorera au cours des mois suivant un infarctus. Afin d'éviter que les observateurs soient influencés par cette attente, nous nous sommes assurés d'une lecture à l'aveugle des données cliniques des échocardiographies. Les évaluateurs ne savaient donc pas s'ils interprétaient l'échographie initiale, à un ou à trois mois. De plus, ils n'avaient pas accès aux données cliniques des patients telles que les délais de reperfusion, la médication ou l'anatomie coronarienne.

2.1.4 Instrument de mesure

Principal

- Échographie cardiaque transthoracique effectuée par un cardiologue, un résident de cardiologie ou un technicien expérimenté en échographie cardiaque

L'acquisition d'images par échographie permet la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche visuellement, par la méthode de Simpson 2D et l'analyse de la contractilité segmentaire. Les mesures linéaires de la fonction du ventricule gauche sont problématiques en présence d'anomalies de la contractilité segmentaire (Lang et al. 2005) et n'étaient pas recommandées pour l'évaluation de la FeVG dans cette étude.

Valeur de l'instrument de mesure

La méthode des disques biplan (Simpson modifié) est actuellement recommandée par les experts pour évaluer la FeVG en échographie cardiaque (Lang et al. 2005). Cette technique a tendance à sous-estimer les volumes ventriculaires gauches lorsque comparée avec l'imagerie par résonance magnétique, ce qui peut résulter en une surestimation de la FeVG (de Haan et al. 2014; Wood et al. 2014). L'échographie cardiaque est cependant l'examen non invasif le plus répandu en pratique clinique pour évaluer la fraction d'éjection. Par ailleurs, comme nous comparons la FeVG évaluée par la même modalité d'imagerie, ce biais n'affecte pas l'évaluation de la récupération de la FeVG dans notre étude.

Effets secondaires

L'échocardiographie transthoracique est un examen non-invasif et sécuritaire. Les principaux désagréments associés à cet examen sont l'inconfort relié à la position prolongée couché sur le côté, à la température du gel et à la pression exercée sur le thorax. Ces désagréments durent de 30 à 45 minutes et n'ont pas de conséquences à long terme.

Nous avons défrayé les frais de stationnement et quarante dollars de frais de transport pour l'échographie de un mois puisqu'elle n'était pas médicalement indiquée.

2.1.5 Collecte de données

Formulaires de collecte de données

Les données ont été recueillies sur des formulaires conçus spécialement pour chacune des visites (voir Annexes 1 et 3 : Inclusion à l'étude ROSE et Étude ROSE 1 mois). Ces feuilles ont été identifiées par le numéro de dossier de recherche du participant. Par la suite, ces données ont été colligées dans une base informatisée qui a ensuite été utilisée pour les analyses statistiques. Les données seront conservées pendant cinq ans après la fin du suivi de trois mois pour le dernier patient inclus dans l'étude.

Analyses des données

Les données descriptives sont rapportées avec des fréquences et des pourcentages, des moyennes et des écarts-type, ainsi que des médianes et des écarts interquartiles selon le type de variable et la distribution.

Les fractions d'éjection moyennes ont été comparées avec un modèle mixte pour les multiples comparaisons (temps zéro versus un mois, un mois versus trois mois et temps zéro versus un mois versus trois mois). Ce type de modèle s'adapte bien à plusieurs types de données et tient compte des mesures répétées. Les modèles statistiques mixtes tiennent compte des effets fixes et aléatoires. Ils sont particulièrement appropriés quand des mesures sont répétées chez les mêmes sujets. Contrairement à l'ANOVA, les patients avec données manquantes ne sont pas exclus des analyses avec un modèle mixte, ce qui était définitivement un avantage dans notre petite étude (Lindstrom et al. 1988).

L'évolution des akinésies de la paroi antérieure et des segments apicaux a été analysée avec un modèle d'équations d'estimation généralisée (temps zéro versus un mois, un mois versus trois mois et temps zéro versus un mois versus trois mois). Un modèle pour variables dichotomiques a été utilisé pour l'analyse de l'akinésie antérieure alors que l'akinésie des segments apicaux a été analysée avec un modèle pour variables ordinales puisque nous avons analysé la proportion de segments apicaux akinétiques rapportée. Les modèles d'équations d'estimation généralisée permettent d'estimer la réponse moyenne pour toute une population. Ils permettent de tenir compte de différents types de dépendance non-mesurée entre les événements (Hubbard et al. 2010).

Dans une analyse post-hoc, nous avons aussi comparé la proportion de patients dont la FeVG était égale ou supérieure à 45% à temps zéro versus un mois et un mois versus trois mois en utilisant le Chi carré de McNemar. Cette analyse nous avait été suggérée par des cliniciens qui la trouvaient plus pertinente cliniquement.

2.1.6 Gestion du temps et du personnel

Les échocardiographies de un mois ont été effectuées en dehors des heures habituelles d'utilisation du laboratoire de cardiologie. Le service de cardiologie a accepté que nous utilisions les machines d'échographie sans frais. Les technologues ont été rémunérés par les investigateurs pour le temps passé à effectuer les échographies de recherche.

2.1.7 Éthique

Le projet a obtenu l'aval du comité d'éthique et de la recherche du CHUS. Les participants ont fourni un consentement libre et éclairé après s'être fait expliquer le projet de recherche et le rôle des participants. Ils pouvaient retirer leur consentement en tout temps. Les bénéfices potentiels pour les participants étaient mineurs, voire inexistants, mais les risques de cette étude étaient aussi nuls (voir Annexe 5: Formulaire de consentement). Leur participation à l'étude et l'augmentation des connaissances sur le sujet pouvant s'ensuivre pourrait cependant potentiellement avoir des bénéfices pour de futurs patients atteints de la même condition.

La confidentialité a été respectée. Les patients se sont vus attribuer un numéro de dossier de recherche. Seuls les investigateurs avaient accès à la banque de données qui est conservée dans un fichier informatique dans une section sécurisée d'un ordinateur dont l'accès est sécurisé par un mot de passe et qui est dans un local barré. Les données d'imagerie et feuilles de questionnaire sont gardées dans un local barré. La clé de code liant les données permettant l'identification et le dossier de recherche a été gardée dans un local barré différent de celui où étaient l'ordinateur avec la base de données et les formulaires de collecte de données papier.

2.1.8 Budget

Les échocardiographies à 48 heures et à trois mois sont une pratique courante dans le traitement des patients post-infarctus du myocarde et ont donc été réalisées dans le cadre des examens cliniques usuels. Les échographies de un mois étaient uniquement utilisées pour la recherche et nous avons défrayés les coûts nécessaires à leur réalisation. Les coûts engendrés pour chaque échographie étaient liés au salaire du technologue obtenant les images. Les autres coûts associés à ce projet ont été associés à la papeterie et à l'achat de CDs. Les cardiologues-échographistes ont interprété les échographies bénévolement.

Nous avons aussi compensé les participants pour leur participation en leur remettant un montant forfaitaire de 40\$ afin de couvrir les frais de déplacement et de stationnement pour la visite à 1 mois. Une bourse de recherche du Département de médecine interne de la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé de l'Université de Sherbrooke a couvert entièrement les frais reliés à la réalisation de ce projet qui ont été moins élevés que ce qui avait été anticipé (voir Annexe 6 : Budget anticipé).

2.2 Évaluation du laboratoire d'échographie du CHUS

2.2.1 Interprétation des échographies cardiaques

Chacun des six cardiologue-échographiste du CHUS a accepté de participer à l'interprétation des échographies cardiaques du projet ROSE. Les images étaient interprétées par deux cardiologues-échographistes indépendants à l'aveugle des données cliniques et du délai entre l'infarctus et l'échographie. Ils devaient se prononcer sur la présence d'anomalies de la contractilité de la paroi antérieure et des segments apicaux, ainsi que sur la fraction d'éjection évaluée visuellement et par la méthode de Simpson 2D. Ils pouvaient retracer eux-mêmes le contour endocardique ou utiliser le tracé effectué par la personne ayant acquis les images. Le tracé était fait selon les recommandations de la Société américaine

d'échocardiographie en incluant les muscles papillaires et les trabéculations dans la cavité (Lang et al. 2005).

L'attribution de la lecture des échographies a été faite de manière aléatoire. Notre système d'attribution aléatoire ne permettait pas au même cardiologue d'interpréter plus de deux échographies pour un même patient.

2.2.2. Analyses statistiques

Pour chaque échographie cardiaque, la moyenne des deux évaluations de la FeVG a été calculée. Cette valeur était considérée comme la « vérité ». Nous avons évalué la variabilité inter-évaluateur en calculant pour chaque cardiologue la moyenne de l'écart de son évaluation de la FeVG avec la « vérité ».

Pour l'accord inter-observateur, nous avons utilisé un kappa de Cohen pour évaluer l'accord au-delà de la chance (Spitzer et al. 1967).

Chapitre 3

Résultats

3.1 Évolution de la fraction d'éjection

3.1.1 Caractéristiques des sujets

Les caractéristiques des sujets sont présentées dans le Tableau 1. Nous avons inclus un total de 42 patients entre mars 2010 et juin 2012. Nous avons tenté de recruter des patients consécutifs, mais avons rencontré quelques difficultés en raison de l'absence occasionnelle de l'investigatrice principale et du retour précoce, avant l'échographie cardiaque initiale, de certains patients dans leur centre d'origine. Les patients étaient principalement des hommes (33/42). Ils étaient en moyenne âgés de 56 ans. Six patients (14%) étaient connus pour un diabète de type deux. Dix-huit patients (43%) faisaient activement usage du tabac. La majorité des sujets inclus avaient une classe fonctionnelle normale pré-évènement (36/42).

Tableau 1 – Caractéristiques des sujets

Caractéristiques	
Âge (années), moyenne (SD)	56 (12)
Sexe masculin, n (%)	33 (79)
Diabète de type 2, n (%)	6 (14)
Tabagisme actif, n (%)	18 (43)
Classe fonctionnelle NYHA 1 pré-évènement	36 (86)

NYHA : New York Heart Association

3.1.2 Caractéristiques de l'infarctus

Tous les infarctus étaient dus à une occlusion de l'artère interventriculaire antérieure (Tableau 2). Quatre-vingt-onze pourcent (38/42) présentaient des sus-décalages dans les dérivations antérieures. Les quatre autres patients

présentaient des sus-décalages dans les dérivations latérales. Le délai médian entre le début des symptômes d'infarctus et la revascularisation (durée d'ischémie) était de 226 minutes. La médiane de la valeur maximale des CK était de 3 115 UI/L. La majorité des sujets ont subi une revascularisation complète (33/42).

Tableau 2 – Caractéristiques de l'infarctus

Caractéristiques	
IMAEST antérieur, n (%)	38 (91)
Occlusion de l'IVA, n (%)	42 (100)
Revascularisation complète, n (%)	33 (79)
Pic des CK (UI/L), médiane (IQR)	3 115 (1 575-4 940)
Durée de l'ischémie (minutes), médiane (IQR)	226 (159-301)

IQR : Écart interquartile

IVA : Interventriculaire antérieure

SD : Déviation standard

3.1.3 Traitement des sujets au congé

Au congé, tous les patients recevaient une double thérapie antiplaquettaire (Tableau 3). Quatre-vingt-dix-huit pourcent (41/42) recevaient une statine et la même proportion recevait une thérapie modulatrice de l'angiotensine (IECA ou ARA). La prescription de bêta-bloqueurs était un peu moins fréquente (38/42). Deux patients ont quitté sans anticoagulation (5%).

Tableau 3 – Traitement des sujets au congé post infarctus

Médication	
ASA, n (%)	42 (100)
Inhibiteur du P2Y12, n (%)	42 (100)
Anticoagulant, n (%)	40 (95)
Bêta-bloqueur, n (%)	38 (91)
IECA/ARA, n (%)	41 (98)
Statine, n (%)	41 (98)

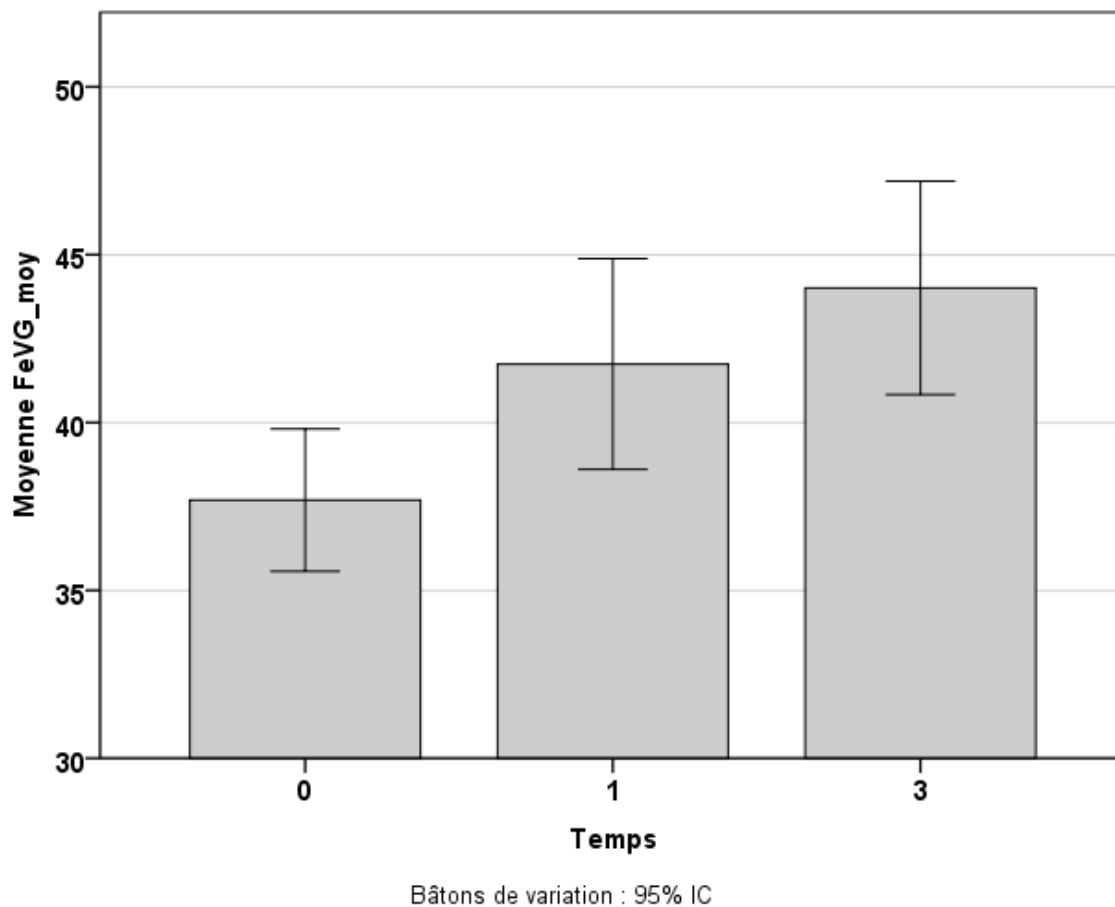
IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ARA : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine

3.1.4 Évolution de la fraction d'éjection

Tous les patients ont subi une échocardiographie précocement et à trois mois.

Cinq patients ne se sont pas présentés à l'échographie d'un mois. L'évolution de la FeVG moyenne est représentée de façon graphique dans un diagramme à bâtons en Figure 1. À l'échographie précoce, la FeVG moyenne était de 38%. Après un mois, celle-ci avait augmenté de façon statistiquement significative à 42%. La FeVG moyenne à trois mois était de 44%, ce qui ne représentait pas une différence significative par rapport à la FeVG à un mois (Tableau 4).

Figure 1 – Évolution de la fraction d'éjection**Tableau 4 - Évolution de la fraction d'éjection**

	48 heures	1 mois	3 mois
FeVG (%), moyenne (SD)	38 (7)	42 (10)*	44 (10)**

SD : Écart-type

* p = 0,03 lorsque comparé à FeVG 48 heures

** p = 0,1 lorsque comparé à un mois

Cinq des 42 patients (12,0%) présentaient une fraction d'éjection supérieure à 45% lors de l'échographie initiale (Tableau 5). À l'échographie de un mois, 14 des 38 patients (36,8%) ayant subi leur échographie de un mois présentaient une FeVG supérieure à 45%. Lorsque comparés avec le test de McNemar, en excluant les sujets présentant des données manquantes, une proportion significative

(28.2%) des sujets présente une amélioration de leur FeVG au-delà de 45% (5/39 initialement versus 15/39 à un mois avec un patient dont la FeVG qui était évaluée comme supérieure à 45% initialement a été évaluée comme inférieure à 45% à un mois, $\chi^2=6.75$, $p=0.01$).

Tableau 5 - FeVG à 48 heures et 1 mois lorsque dichotomisé $\leq 45\%$ versus $> 45\%$

FeVG à 48 heures \ FeVG à 1 mois	$\leq 45\%$	$> 45\%$
$\leq 45\%$	23 (59,0%)	1 (2,5%)
$> 45\%$	11 (28,2%)	4 (10,3%)

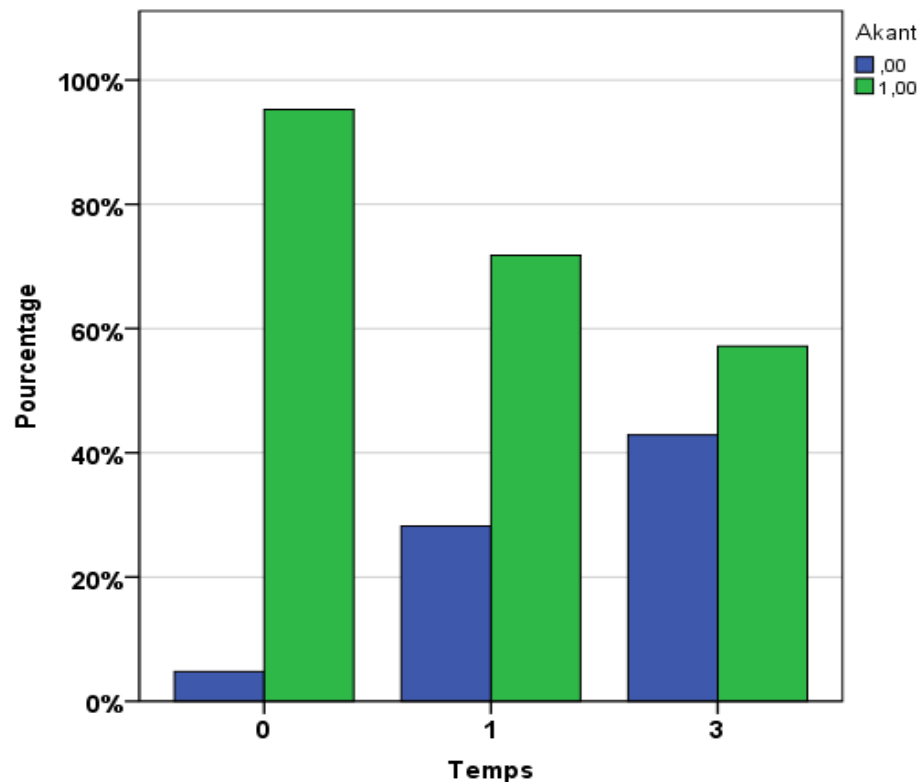
Tel qu'illustré dans le Tableau 6, entre l'échographie de un mois et l'échographie de trois mois, 2/39 (5,1%) patients ont présenté une augmentation de leur FeVG au-delà de 45% alors que 4/39 (10,2%) ont vu leur FeVG retomber sous la barre des 45% ($\chi^2=0.57$, $p=0.45$).

Tableau 6 - FeVG à 1 mois et 3 mois lorsque dichotomisé $\leq 45\%$ versus $> 45\%$

FeVG à 1 mois \ FeVG à 3 mois	$\leq 45\%$	$> 45\%$
$\leq 45\%$	22 (56,4%)	5 (12,8%)
$> 45\%$	2 (5,1%)	10 (25,6%)

3.1.5 Évolution de l'akinésie antérieure

La Figure 2 présente la régression de l'akinésie des segments antérieurs entre les échocardiographies précoces, à un mois et à trois mois sous forme de diagramme à bandes.

Figure 2 – Évolution de l'akinésie des segments antérieurs

0 : Absence d'akinésie antérieure

1 : Présence d'akinésie antérieure

Précocement, 95% des sujets (40/42) présentaient une akinésie des segments antérieurs. Cette proportion diminuait de façon significative aux échographies réalisées un et trois mois post infarctus.

Tableau 7 – Évolution de l'akinésie antérieure

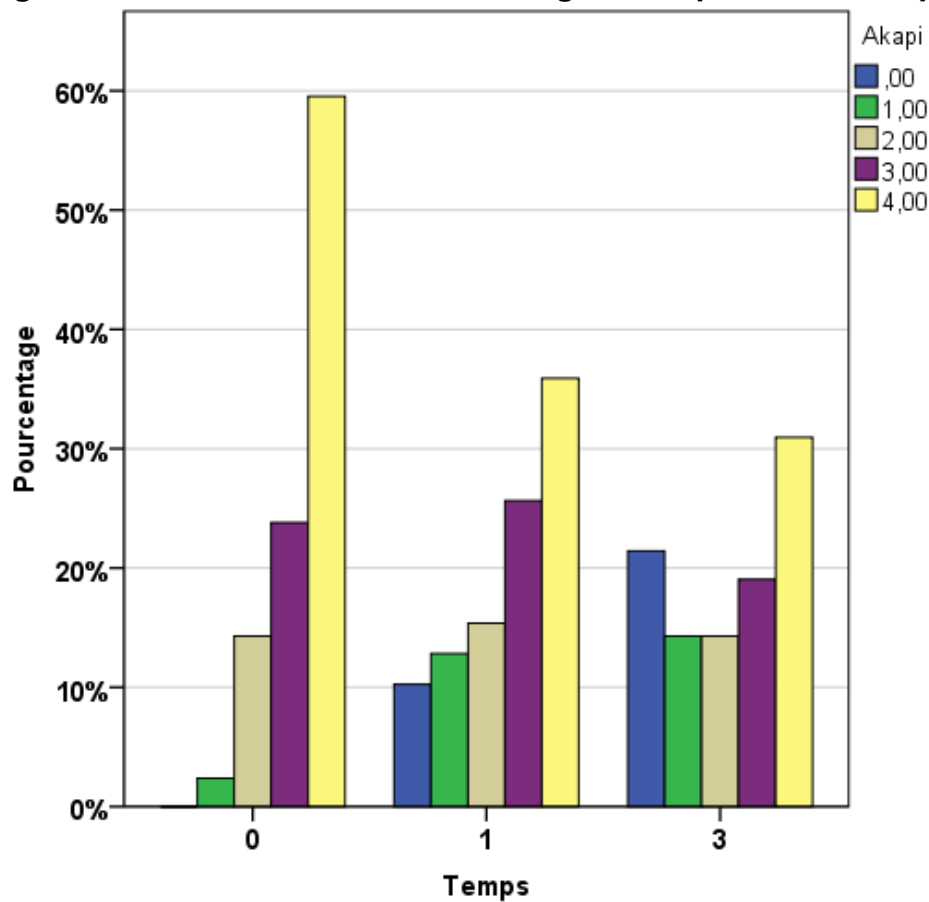
	48 heures	1 mois	3 mois
Akinésie antérieure, n (%)	40 (95)*	28 (72)*	24 (57)*

* P significatif pour toutes les comparaisons

3.1.6 Évolution de l'akinésie apicale

La Figure 3 représente la distribution du nombre de segments apicaux akinétiques précocement, à un mois et à trois mois post-infarctus. La différence observée entre l'échographie avant le départ de l'hôpital et l'échographie à trois mois est statistiquement significative ($p=0.000$), de même que la différence entre l'échographie à un mois et à trois mois post infarctus ($p=0.04$).

Figure 3 – Évolution du nombre de segments apicaux akinétiques



3.2 Évaluation du laboratoire d'échographie du CHUS

3.2.1 Variabilité inter-évaluateur dans l'évaluation de la fraction d'éjection

La première colonne du Tableau 8 rapporte la différence dans l'évaluation de la FeVG de chacun des cardiologues par rapport à la moyenne. Dans la deuxième colonne, la différence à la moyenne en absolu est présentée. Globalement, la différence absolue à la moyenne dans l'évaluation de la FeVG au laboratoire d'échographie cardiaque du CHUS est de 5,6%.

Tableau 8 – Variabilité inter-évaluateur dans l'évaluation de la fraction d'éjection

	% de différence à la moyenne (%)	Différence à la moyenne en absolu (%)
Cardiologue 1	2,6	5,5
Cardiologue 2	0,9	5,1
Cardiologue 3	-0,8	5,2
Cardiologue 4	0	5,5
Cardiologue 5	-6,3	7,3
Cardiologue 6	3,6	4,6
Globalement		5,6

3.2.2 Accord inter-observateur sur la contractilité segmentaire

Tel que rapporté dans le Tableau 9, l'accord inter-observateur pour la contractilité segmentaire à l'échographie précoce est pauvre, mais s'améliore pour les échographies subséquentes où il devient substantiel. Globalement, l'accord est modéré (Landis et Koch 1977).

Tableau 9 – Accord inter-observateur dans l'évaluation de l'akinésie antérieure

Temps	Kappa (SD)
0	0,03 (0.13)
1 mois	0,67 (0.13)
3 mois	0,67 (0.11)
Tous	0,5

SD : Écart-type

Chapitre 4 Discussion

4.1 Évolution de la fraction d'éjection

4.1.1 Résultats clefs

Nos données suggèrent que la FeVG moyenne s'améliore de façon significative entre une échographie réalisée précocement (entre 48 heures et sept jours) post infarctus et une échographie réalisée un mois plus tard. La proportion de patients avec une FeVG égale ou supérieure à 45% est significativement plus élevée un mois post infarctus par rapport à pré-congé post infarctus. Cette proportion n'est pas statistiquement différente lorsque les échographies de un mois et trois mois sont comparées. La proportion de patients présentant une akinésie antérieure diminuait de façon significative à chaque échographie. Le nombre de segments apicaux akinétiques ne diminuait pas de façon significative entre l'échographie précoce et l'échographie réalisée un mois plus tard. L'échographie à trois mois présentait cependant moins de segments apicaux akinétiques que l'échographie précoce et que l'échographie à un mois. Par ailleurs, nos résultats démontrent qu'il y a, au CHUS, une excellente adhérence aux lignes directrices pour ce qui est de la médication reçue au congé (American College of Emergency et al. 2013).

4.1.2 Perspective dans la littérature actuelle

En 2002, Bolognese et al. ont rapporté les résultats d'une cohorte de 284 patients ayant subi un infarctus aigu revascularisé par angioplastie chez qui ils ont obtenu des échographies dans le premier 24 heures, à un mois et à six mois (Bolognese et al. 2002). Ils rapportent une augmentation significative de la FeVG entre les deux premières échographies sans cependant publier de quel ordre était cette augmentation. Par ailleurs, une sous-étude de l'étude GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell'infarto Miocardico) a évalué l'effet d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sur l'évolution de la FeVG post infarctus du myocarde (Nicolosi et al. 1996). Des échographies étaient obtenues pré-congé, à six semaines et à six mois post infarctus. L'IECA ne

changeait pas l'évolution de la fraction d'éjection, mais celle-ci s'améliorait de façon significative avec le temps. Les auteurs ne rapportent pas leurs résultats exacts ni laquelle (ou lesquelles) des comparaisons était statistiquement significative.

Le moment où l'échographie précoce est obtenue peut influencer la FeVG mesurée. Une étude publiée en 1992 rapporte que la récupération précoce maximale de la FeVG serait à sept jours post infarctus (Kadowaki et al. 1992). Dans cette étude de cohorte de 41 patients ayant subi des infarctus antérieurs revascularisés par angioplastie, des échographies étaient obtenues un, trois, cinq, sept, 14 et 28 jours post infarctus (Kadowaki et al. 1992). Les résultats ayant été publiés en japonais, nous ne pouvons obtenir plus de détails concernant la méthodologie et les résultats. Plusieurs facteurs (précharge, post-charge, fréquence cardiaque et état adrénergique) qui modifient la fonction du myocarde abasourdi tendent à varier dans les heures qui suivent un infarctus (Bolli 1992). Dans l'étude ROSE, les échographies précoces ont été obtenues au moins 48 heures post infarctus dans le but de laisser l'état adrénergique du patient revenir à la normale, mais aussi pour permettre à la médication contrôlant la fréquence cardiaque et modulant la post-charge de faire effet. Une sous-étude de HEART rapportait aussi une amélioration significative de la FeVG à une échographie réalisée plus précocement (à 14 jours) (Solomon et al. 2001). Cependant, dans cette étude, l'échographie précoce était réalisée au jour un, ce qui ne représente pas la pratique actuelle.

Nous n'avons pas trouvé de données sur l'évolution de la contractilité segmentaire post-infarctus. La littérature suggère que l'accord inter-observateur dans l'évaluation de la contractilité segmentaire est seulement correct (tel qu'évalué par le kappa), ce qui en fait une issue clinique moins attrayante (Hoffmann et al. 2007; Hoffmann et al. 1996). Avec le changement dans la recommandation des lignes directrices qui en fait un facteur influençant l'indication d'anticoagulation (American

College of Emergency et al. 2013), l'évolution des anomalies cinétiques revêt une importance nouvelle.

4.1.3 Retombées cliniques

Les risques associés à la triple thérapie sont non négligeables (DeEugenio et al. 2007; Sarafoff et al. 2013). Des données anciennes rapportent un taux élevé de thrombus intra-cardiaque et de complications emboliques après un infarctus antérieur (Vaitkus et Barnathan 1993). Avec l'arrivée de nouveaux antiplaquettaires (inhibiteurs du P2Y₁₂), la pertinence de l'anticoagulation est remise en cause. Une étude de cohorte unicentrique publiée récemment rapporte un taux d'évènements emboliques similaires chez les patients anticoagulés versus non anticoagulés après un infarctus antérieur (Buss et al. 2013). Cette étude présente cependant plusieurs problèmes méthodologiques majeurs. Tout d'abord, pour prendre en compte les facteurs ayant pu influencer la décision d'anticoaguler les patients, ils ont procédé à une analyse multivariée où ils ont inclus un nombre trop important de co-variables en proportion du nombre d'évènements observés. De plus, le choix de ces co-variables (âge, sexe, FeVG, usage d'ASA, valeur maximale des CK et présence d'akinésie apicale) est discutable car il n'inclut qu'une minorité des facteurs de risque de saignement (Gage et al. 2006; Lip et al. 2011). Par ailleurs, les auteurs ont choisi une issue primaire combinée incluant les saignements majeurs, les évènements emboliques et la mortalité, probablement afin d'augmenter le nombre d'évènements. Cependant, une issue combinée ne devrait pas être utilisée lorsque l'effet de la thérapie sur ses composantes diffère (Ferreira-Gonzalez et al. 2007). En conséquence, la combinaison d'évènements emboliques et de saignements majeurs n'est pas adéquate. Enfin, la conclusion des auteurs est que l'anticoagulation après un IMAEST antérieur n'est peut-être pas nécessaire. Leurs résultats ne permettent toutefois pas d'exclure un risque ou un bénéfice significatif lié à l'anticoagulation (HR pour l'AVC ischémique 2,81 ; 95% IC 0,31, 25,1).

Malheureusement, il est peu probable que nous disposions un jour d'études randomisées contrôlées sur le sujet. En effet, en 2010, une étude pilote a été conduite afin d'évaluer la faisabilité d'une étude randomisée contrôlée de grande envergure sur la question (Schwalm et al. 2010). Sur une période de 14 mois, ils ont vérifié l'admissibilité de 295 patients avec IMAEST antérieur. Cinquante-deux patients étaient admissibles. Toutefois, 32 patients n'ont pas pu être recrutés à cause d'un retour précoce dans leur centre référent. Cette étude remet en question la faisabilité de randomiser suffisamment de patients pour obtenir une taille d'échantillon adéquate dans une étude similaire.

Face au manque de guidance dans la littérature, les cliniciens décident de l'indication d'anticoagulation en soupesant les risques de saignement et de thrombose. Dans l'éventualité où il est décidé d'anticoaguler, une stratégie permettant de minimiser la durée de l'exposition à la triple thérapie est attrayante. La récupération significative de la FeVG et l'augmentation significative de la proportion de patients avec une FeVG $\geq 45\%$ à un mois observée dans l'étude ROSE suggèrent que de ré-évaluer la FeVG un mois post infarctus pourrait permettre au clinicien de modifier son approche thérapeutique. Ceci s'applique seulement dans la mesure où le clinicien cesserait l'anticoagulation si la FeVG s'améliorait au-delà de 44%.

4.1.4 Forces et limites

Notre question clinique était définitivement pertinente. L'indication d'anticoagulation après un infarctus antérieur est un domaine de grande incertitude clinique où il est peu probable que nous ayons des évidences cliniques provenant d'études randomisées contrôlées (Schwalm et al. 2010). Toute guidance dans la prise en charge de ces patients est susceptible d'influencer la pratique des cliniciens. Notre calcul très conservateur de la taille d'échantillon (en utilisant un test t pour groupes indépendants plutôt que dépendants), ainsi que l'écart type observé inférieur à l'écart type que nous avons utilisé pour notre calcul de la taille d'échantillon initial, nous ont permis d'augmenter la puissance de notre

étude à détecter une différence de 5% entre les deux groupes. La puissance calculée (erreur de type un de 5%, déviation standard de 5,6%, n=37) est de 99,96% (Julious 2004). Le biais d'information a été minimisé par la lecture des échographies à l'aveugle du délai depuis l'infarctus où elles ont été réalisées et des autres facteurs pouvant influencer la FeVG et les chances de récupération. De plus, nous avons utilisé le devis le plus rigoureux nous permettant de répondre à notre question de recherche (Harbour et Miller 2001).

La validité externe de nos résultats est probablement la plus grande faiblesse de l'étude ROSE. Nos critères d'inclusion stricts ont nui à notre recrutement, mais ils ont aussi induit un biais de sélection. Pour augmenter la puissance de notre étude qui avait une petite taille d'échantillon, nous avons exclu les patients qui présentaient des facteurs pouvant nuire à une récupération de la fonction ventriculaire gauche. Nous avons exclu les patients avec des facteurs pouvant avoir une influence négative sur la récupération de la FeVG (tels que valvulopathie et revascularisation incomplète). La gestion des lits dans l'hôpital entraînait parfois un retour en moins de 48 heures des patients dans des centres référents. Le CHUS est le centre d'expertise en cardiologie pour les hôpitaux situés dans un rayon d'environ 120 km. Les patients retournés précocement dans leur milieu auraient donc pu avoir des délais d'ischémie plus longs ou, au contraire, avoir été moins malades puisque jugés suffisamment bien pour quitter le CHUS après moins de 48 heures. Nous avons un suivi complet, mais cinq échographies à un mois n'ont pas été réalisées. Il aurait été intéressant d'évaluer les caractéristiques des patients ne s'étant pas présentés à l'échographie d'un mois afin d'évaluer leur similitude par rapport aux autres patients. La taille de notre échantillon rend toutefois ces analyses peu pertinentes.

Par ailleurs, l'inclusion dans l'étude était basée sur la FeVG dictée dans le rapport clinique d'échographie cardiaque. Ces rapports n'ont pas été utilisés dans nos analyses car les cardiologues les ayant lus n'étaient pas à l'aveugle du délai depuis l'infarctus. Nous nous sommes ainsi retrouvés avec cinq patients chez qui

la FeVG initiale, lorsqu'évaluée par deux cardiologues-échographistes à l'aveugle, était supérieure à la valeur les rendant éligibles à l'étude. Cette trouvaille diminue la validité interne de l'étude, mais renforce à nos yeux l'importance d'interpréter les examens de recherche à l'aveugle. De plus, certains patients ont vu leur FeVG diminuer au fil du temps. Ces résultats ne sont pas surprenants en soi et peuvent être dus à un remodelage pathologique post-infarctus, à des événements récurrents ou à une erreur sur la mesure.

4.2. Évaluation du laboratoire d'échographie cardiaque du CHUS

Notre évaluation de la variabilité inter-observateur au laboratoire d'échographie cardiaque du CHUS suggère que la FeVG varie en moyenne de 5,6% d'un évaluateur à un autre. L'accord inter-observateur pour la contractilité segmentaire est modéré.

De nombreuses études comparant la FeVG évaluée en échocardiographie avec d'autres modalités d'imagerie ont été publiées (Annular et al. 2008; Maffei et al. 2010; Muller et al. 2010). Il y a cependant peu de données sur la variabilité inter-évaluateur de la FeVG évaluée en échographie cardiaque. Une étude datant de 1991 rapporte un écart type de 6,6% dans l'évaluation de la FeVG de 15 patients normaux par quatre évaluateurs différents (Kuecherer et al. 1991). On est porté à croire que la variation dans l'évaluation de la FeVG serait plus grande en présence de dysfonction ventriculaire gauche. Une autre étude de 73 patients avec des pathologies cardiaques a étudié la variabilité inter-observateur de trois échocardiographistes expérimentés (van Royen et al. 1996). Cette étude a évalué l'incidence de différence cliniquement significative dans l'évaluation de la FeVG définie comme supérieure ou égale à 10%. Une telle différence survenait dans entre 8 à 26% des cas. Nous avons trouvé très peu de données plus récentes dans la littérature, probablement étant donné le manque de validité externe d'études évaluant la variabilité inter-évaluateur de l'évaluation de la FeVG. Bien qu'elle se compare avantageusement à la variabilité rapportée, la variation inter-

évaluateur dans l'évaluation de la FeVG au CHUS demeure assez importante pour avoir des répercussions cliniques significatives.

En 2007, Hoffman et al. ont évalué l'accord inter-évaluateur dans l'évaluation de la contractilité segmentaire chez 70 patients présentant des fractions d'éjection sévèrement abaissées à normales (Hoffmann et al. 2007). Ils rapportent un agrément correct ($\kappa = 0.37$). D'autres études du même groupe réalisées sur des échographies de stress rapportent des agréments d'ordre similaire (Hoffmann et al. 1996; Hoffmann et al. 2002). Nous nous expliquons mal le faible accord dans l'évaluation de la contractilité segmentaire lors de l'échographie précoce. Ce résultat est particulièrement surprenant dans la mesure où l'accord pour les échos à un mois et trois mois est similaire. Malgré cette donnée discordante, la performance de notre laboratoire est légèrement meilleure que ce qui est rapporté dans la littérature.

L'attribution aléatoire de la lecture des échocardiographies et le fait que les évaluateurs étaient à l'aveugle des données cliniques sont certainement des forces de ce sous-projet de l'étude ROSE. Peu de projets d'évaluation de la qualité de l'acte ont une telle rigueur méthodologique. Une rétro-action personnalisée a pu être faite aux cardiologues-échographistes. Il est à noter que seul le cardiologue-échocardiographe lui-même sait quel numéro lui est associé. Nos résultats ont été présentés au service de cardiologie. Les cardiologues du CHUS savent maintenant que, lorsqu'une différence de 5% de la FeVG serait cliniquement significative, il est justifié de procéder à un examen complémentaire afin d'évaluer la FeVG (IRM, ventriculographie isotopique).

Bien que nos résultats soient d'une grande importance au CHUS, leur validité externe est limitée. Le CHUS compte 6 échocardiographistes, tous formés dans la même université. L'échographiste le plus expérimenté a contribué à la formation de tous les autres échographistes. La valeur clinique de notre expérience pourrait toutefois inspirer d'autres centres à procéder au même exercice.

4.3 Réflexion éthique dans le cadre de l'étude ROSE

À la suite de mes lectures, la conduite optimale d'un point de vue éthique dans ces situations problématiques me semble plus claire.

Tout d'abord, pour ce qui est de transmettre des informations nécessitant une modification du traitement du patient au médecin traitant de celui-ci, mon devoir déontologique en tant que médecin est de ne pas nuire au patient (non malveillance) donc de transmettre ces informations. Cependant, ce devoir était confronté à la nécessité de respecter la confidentialité des données recueillies dans le cadre du projet de recherche. Toutefois, l'Énoncé de politique des trois conseils est clair sur l'importance de protéger le bien-être du sujet de recherche dans ses principes directeurs. En somme, après réflexion, je crois que si j'obtiens un consentement verbal du patient à ce que je transmette les informations à son médecin traitant, ce serait acceptable de le faire. Le fait que les patients soient encore présents lors de ces découvertes facilite l'obtention d'un consentement par le patient sur le champ si nécessaire. Il est fort peu probable que les patients refusent la transmission d'information et, le cas échéant, je m'assurerais que cette absence de consentement soit bien éclairée. Heureusement, vu mon champ d'intérêt pour la cardiologie, je ne crois pas trouver dans mes projets de recherche futurs des situations où mes trouvailles de recherche m'obligeraient à divulguer contre l'avis du patient parce qu'il représente un danger pour lui ou pour les autres, ce qui est plus fréquent en psychiatrie.

Ensuite, en ce qui a trait aux appels reçus de médecins traitants souhaitant obtenir des renseignements en lien avec l'échographie de recherche, initialement, lors de la rédaction du protocole de recherche et du formulaire de consentement, je n'avais pas pensé que ce problème serait aussi fréquent. Il est survenu environ cinq fois pour un total de 42 patients inclus.

Dans mon processus de réflexion, je devais garder en tête qu'un clinicien connaissant les résultats de l'échographie à un mois aurait pu modifier la thérapie médicale du patients et ainsi, en titrant à la hausse ou à la baisse certains médicaments, influencer légèrement la récupération de la FeVG. Je pense toutefois que le biais introduit dans cette situation serait moindre que le bénéfice potentiel pour les participants.

Maintenant mieux éclairée par mes lectures, je crois que j'inclurai un paragraphe comme quoi les sujets acceptent que les informations cliniques recueillies dans le cadre du projet de recherche soient transmises à leur médecin traitant sur demande dans mes futurs formulaires de consentement. En attendant, comme les patients n'ont pas consentis, je les contacterais afin d'obtenir leur consentement avant de transmettre l'information. Ce serait beaucoup plus problématique cependant si les données recueillies dans mon projet concernaient des données plus intimes telles que les maladies transmises sexuellement ou l'orientation sexuelle.

Conclusion

Dans le premier mois après un infarctus antérieur, la FeVG s'améliore de façon significative, la proportion de patients avec une FeVG $\geq 45\%$ augmente de façon significative et l'akinésie antérieure disparaît de façon significative. Les cliniciens décident de l'indication d'anticoagulation en évaluant individuellement pour chaque patient les risques de saignement et de thrombose. Dans l'éventualité où il est décidé d'anticoaguler, l'étude ROSE suggère que de ré-évaluer la FeVG un mois post infarctus pourrait permettre au clinicien de modifier son approche thérapeutique.

L'étude ROSE nous a aussi permis de découvrir que la variabilité inter-évaluateur dans l'évaluation de la FeVG et l'accord inter-observateur pour la contractilité segmentaire du laboratoire d'échographie cardiaque du CHUS se comparent avantageusement aux données publiées dans la littérature. La variabilité de la FeVG est cependant assez élevée pour modifier la prise en charge dans certaines situations cliniques ou pour justifier l'évaluation de la FeVG en utilisant une autre modalité d'imagerie.

Enfin, pendant la réalisation de cette étude, j'en suis venue à la conclusion que malgré l'apparence de conflit entre mon devoir clinique de non mal-faisance et mon devoir éthique de confidentialité, en général ces devoirs ne sont pas en réel conflit. Il suffit d'obtenir le consentement du patient et, par la suite, il nous est possible de transmettre l'information au médecin traitant du sujet de recherche. Cette situation doit être particulièrement fréquente en recherche clinique puisque l'Énoncé de politique des trois conseils en traite directement et propose même une solution pour les projets où ce genre de situations est récurrent. Solution que j'adopterai dans mes formulaires de consentements futurs!

Références

- Abrams J. (2005) Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 352(24):2524-33.
- Ahmed S, Antman EM, Murphy SA, Giugliano RP, Cannon CP, White H, Morrow DA, Braunwald E (2006) Poor outcomes after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: impact of age (a meta-analysis of a decade of trials). *J Thromb Thrombolysis* 21(2):119-29.
- American College of Emergency P, Society for Cardiovascular A, Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM et al. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 61(4):e78-140.
- Annuar BR, Liew CK, Chin SP, Ong TK, Seyfarth MT, Chan WL, Fong YY, Ang CK, Lin N, Liew HB et al. (2008) Assessment of global and regional left ventricular function using 64-slice multislice computed tomography and 2D echocardiography: a comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur J Radiol* 65(1):112-9.
- Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ et al. (2008) 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 117(2):296-329.
- Asinger RW, Mikell FL, Elspeger J, Hodges M. (1981) Incidence of left-ventricular thrombosis after acute transmural myocardial infarction. Serial evaluation by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med* 305(6):297-302.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G et al. (2005) Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 352(3):225-37.
- Bolli R. (1992) Myocardial 'stunning' in man. *Circulation* 86(6):1671-91.
- Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D. (2002) Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation* 106(18):2351-7.
- Buss NI, Friedman SE, Andrus BW, DeVries JT. (2013) Warfarin for stroke prevention following anterior ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 24(8):636-41.
- Code civil du Québec (L.Q. 1991, c. 64)

Code de déontologie des médecins (R.R.Q., C. M-9, r.17)

- de Haan S, de Boer K, Commandeur J, Beek AM, van Rossum AC, Allaart CP. (2014) Assessment of left ventricular ejection fraction in patients eligible for ICD therapy: Discrepancy between cardiac magnetic resonance imaging and 2D echocardiography. *Neth Heart J* 22(10):449-55.
- DeEugenio D, Kolman L, DeCaro M, Andrel J, Chervoneva I, Duong P, Lam L, McGowan C, Lee G, DeCaro M et al. (2007) Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 27(5):691-6.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM et al. (2013) Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 381(9872):1107-15.
- Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miranda G, Busse JW, Bryant DM, Montori VM, Alonso-Coello P, Walter SD, Guyatt GH. (2007) Methodologic discussions for using and interpreting composite endpoints are limited, but still identify major concerns. *J Clin Epidemiol* 60(7):651-7; discussion 658-62.
- Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH. (1993) Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 118(7):511-20.
- Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. (2006) Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 151(3):713-9.
- Gianstefani S, Douiri A, Delithanasis I, Rogers T, Sen A, Kalra S, Charangwa L, Reiken J, Monaghan M, MacCarthy P. (2014) Incidence and predictors of early left ventricular thrombus after ST-elevation myocardial infarction in the contemporary era of primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 113(7):1111-6.
- Greaves SC, Zhi G, Lee RT, Solomon SD, MacFadyen J, Rapaport E, Menapace FJ, Rouleau JL, Pfeffer MA. (1997) Incidence and natural history of left ventricular thrombus following anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 80(4):442-8.
- Harbour R, Miller J. (2001) A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 323(7308):334-6.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB et al. 2006. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice

- Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 113(11):e463-654.
- Hoffmann R, Borges AC, Kasprzak JD, von Bardeleben S, Firschke C, Greis C, Engelhardt M, Becher H, Vanoverschelde JL. (2007) Analysis of myocardial perfusion or myocardial function for detection of regional myocardial abnormalities. An echocardiographic multicenter comparison study using myocardial contrast echocardiography and 2D echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 8(6):438-48.
- Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnesen M, Fioretti P, Pingitore A, Picano E, Buck T, Erbel R, Flachskampf FA et al. (1996) Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 27(2):330-6.
- Hoffmann R, Marwick TH, Poldermans D, Lethen H, Ciani R, van der Meer P, Tries HP, Gianfagna P, Fioretti P, Bax JJ et al. (2002) Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur Heart J* 23(10):821-9.
- Hubbard AE, Ahern J, Fleischer NL, Van der Laan M, Lippman SA, Jewell N, Bruckner T, Satariano WA. 2010. To GEE or not to GEE: comparing population average and mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. *Epidemiology* 21(4):467-74.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K et al. (2009) 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119(14):e391-479.
- Instituts de recherche en santé du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Conseils de recherches en sciences humaines du Canada (2010). ÉPTC 2 – Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains.
- Johannessen KA, Nordrehaug JE, von der Lippe G, Vollset SE. (1988) Risk factors for embolisation in patients with left ventricular thrombi and acute myocardial infarction. *Br Heart J* 60(2):104-10.
- Julious SA. (2004) Sample sizes for clinical trials with normal data. *Stat Med* 23(12):1921-86.
- Kadowaki K, Nakagomi A, Sato T, Abe Y, Kumagai T. (1992) (Recovery of left ventricular wall motion in early periods by successful reperfusion following myocardial infarction). *Kokyu To Junkan* 40(1):59-64.
- Kashani A, Giugliano RP, Antman EM, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Braunwald E. (2004) Severity of heart failure, treatments, and outcomes

- after fibrinolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 25(19):1702-10.
- Keeley EC, Hillis LD. (2007) Primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 356(1):47-54.
- Kuecherer HF, Kee LL, Modin G, Cheitlin MD, Schiller NB. (1991) Echocardiography in serial evaluation of left ventricular systolic and diastolic function: importance of image acquisition, quantitation, and physiologic variability in clinical and investigational applications. *J Am Soc Echocardiogr* 4(3):203-14.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Jr., Qureshi AI, Rosenfield K et al. 2013. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44(3):870-947.
- Landis JR, Koch GG. 1977. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33(1):159-74.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS et al. (2005) Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18(12):1440-63.
- Libby P. (2013) Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 368(21):2004-13.
- Lindstrom MJ, Bates, Douglas M. 1988. Newton—Raphson and EM Algorithms for Linear Mixed-Effects Models for Repeated-Measures Data. *Journal of the American Statistical Association* 83(404):1014-22.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. (2011) Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 57(2):173-80.
- Maffei E, Messalli G, Palumbo A, Martini C, Seitun S, Aldrovandi A, Cuttone A, Emiliano E, Malago R, Weustink A et al. (2010) Left ventricular ejection fraction: real-world comparison between cardiac computed tomography and echocardiography in a large population. *Radiol Med* 115(7):1015-27.
- McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, Giannetti N, Grzeslo A, Harkness K et al. (2013) The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol* 29(2):168-81.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K et al. (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371(11):993-1004.

- Mikell FL, Asinger RW, Elsperger KJ, Anderson WR, Hodges M. (1982) Regional stasis of blood in the dysfunctional left ventricle: echocardiographic detection and differentiation from early thrombosis. *Circulation* 66(4):755-63.
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM, investigators T-T. (2009) Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 373(9665):723-31.
- Mortality GBD, Causes of Death C. (2015) Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 385(9963):117-71.
- Muller H, Frangos C, Fleury E, Righetti A, Lerch R, Burri H. (2010) Measurement of left ventricular ejection fraction by real time 3D echocardiography in patients with severe systolic dysfunction: comparison with radionuclide angiography. *Echocardiography* 27(1):58-63.
- Nabel EG, Braunwald E. (2012) A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 366(1):54-63.
- Nayak D, Aronow WS, Sukhija R, McClung JA, Monsen CE, Belkin RN. (2004) Comparison of frequency of left ventricular thrombi in patients with anterior wall versus non-anterior wall acute myocardial infarction treated with antithrombotic and antiplatelet therapy with or without coronary revascularization. *Am J Cardiol* 93(12):1529-30.
- Nicolosi GL, Latini R, Marino P, Maggioni AP, Barlera S, Franzosi MG, Geraci E, Santoro L, Tavazzi L, Tognoni G et al. (1996) The prognostic value of predischARGE quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 Trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur Heart J* 17(11):1646-56.
- Rott D, Behar S, Leor J, Hod H, Boyko V, Mandelzweig L, Gottlieb S, Working Group on Intensive Cardiac Care IHS. 2001. Effect on survival of acute myocardial infarction in Killip classes II or III patients undergoing invasive coronary procedures. *Am J Cardiol* 88(6):618-23.
- Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, 3rd, Gras D et al. (2013) Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 369(15):1395-405.
- Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, Kastrati A. (2013) Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 61(20):2060-6.
- Savoye C, Equine O, Tricot O, Nogue O, Segrestin B, Sautiere K, Elkohen M, Pretorian EM, Taghipour K, Philiass A et al. 2006. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice

- (from the REmodelage VEntriculaire (REVE) study group). *Am J Cardiol* 98(9):1144-9.
- Schwalm JD, Ahmad M, Salehian O, Eikelboom JW, Natarajan MK. (2010) Warfarin after anterior myocardial infarction in current era of dual antiplatelet therapy: a randomized feasibility trial. *J Thromb Thrombolysis* 30(2):127-32.
- Sheehan FH, Doerr R, Schmidt WG, Bolson EL, Uebis R, von Essen R, Effert S, Dodge HT. (1988) Early recovery of left ventricular function after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an important determinant of survival. *J Am Coll Cardiol* 12(2):289-300.
- Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau JL, Menapace F, Arnold JM, Hennekens C, Pfeffer MA. (2001) Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study. *Ann Intern Med* 134(6):451-8.
- Spitzer RL, Cohen J, Fleiss JL, Endicott J. (1967) Quantification of agreement in psychiatric diagnosis. A new approach. *Arch Gen Psychiatry* 17(1):83-7.
- Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H et al. (2010) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 122(21):2131-41.
- Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. (2010) Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 12(11):1564-70.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS et al. (2012) Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 60(16):1581-98.
- Turpie AG, Robinson JG, Doyle DJ, Mulji AS, Mishkel GJ, Sealey BJ, Cairns JA, Skingley L, Hirsh J, Gent M. (1989) Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 320(6):352-7.
- Vaitkus PT, Barnathan ES. (1993) Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 22(4):1004-9.
- van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, Johnson KM, Lynch PJ, Natale D, Atkinson P, Deman P, Wackers FJ. (1996) Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 77(10):843-50.
- Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, Negri E, Santoro E, Tavazzi L, Tognoni G. (1993) Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo

- Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 88(2):416-29.
- Weinreich DJ, Burke JF, Pauletto FJ. (1984) Left ventricular mural thrombi complicating acute myocardial infarction. Long-term follow-up with serial echocardiography. *Ann Intern Med* 100(6):789-94.
- Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. (2014) Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echocardiography* 31(1):87-100.

Annexe 1**Inclusion à l'Étude ROSE**

Nom du patient: _____

Centre: _____

Numéro de dossier: _____

Date de naissance: _____

Sexe: _____

Origine ethnique: _____

Numéro de téléphone 1: _____

Numéro de téléphone 2: _____

Classe fonctionnelle pré-infarctus
(NYHA): _____

Date de l'infarctus: _____

Pic de CK: _____

Territoire du sus-décalage: _____

☐ Copie de l'ECG à joindre

Date et heure de début des douleurs: _____

Date et heure de la revascularisation
artère ouverte: _____

Comorbidités

diabète ☐ oui ☐ non
tabagisme ☐ oui ☐ non

Médication au congé:

Pharmacie: _____

Ville: _____

Rue: _____

J'accepte qu'un membre de l'équipe de recherche contacte ma pharmacie afin d'obtenir la liste complète de ma médication

signature du participant: _____

date: _____

Annexe 2

Images et boucles à acquérir

1. Boucles à acquérir:

- A. Parasternal long-axe
- B. Parasternal court-axe
- C. Apical 4 chambres
- D. Apical 2 chambres

***Boucles de 2 battements.

2. Attention particulière aux images suivantes:

Long axe

où il serait possible de reprendre la mesure du diamètre diastolique Doppler couleur sur valve mitrale

Court axe

4 chambres

où il serait possible de refaire un Simpson
Doppler couleur sur valve mitrale

5 chambres

2 chambres

où il serait possible de refaire un Simpson
Doppler couleur sur valve mitrale

3 chambres

*** une vue à l'apex avec et sans Doppler***

Annexe 3**Étude ROSE**
1 mois

Pharmacie: _____

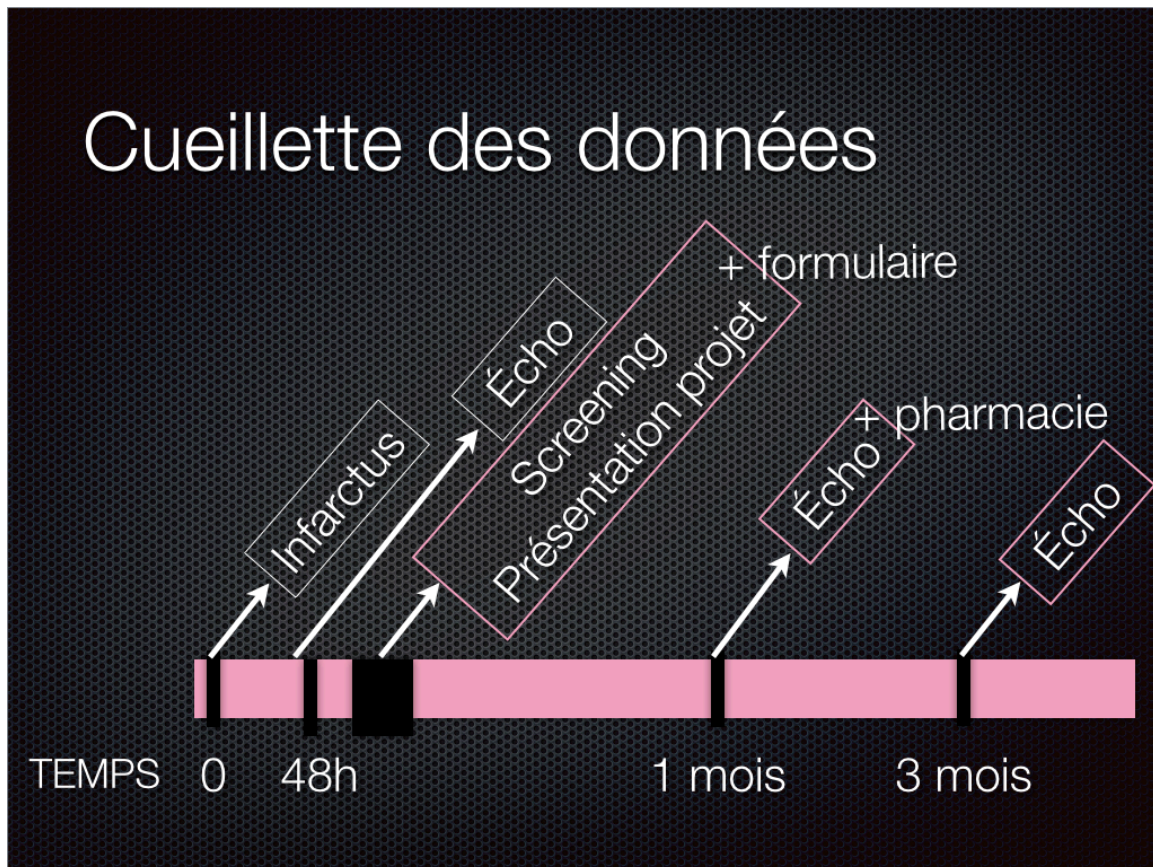
Ville: _____

Rue: _____

J'accepte qu'un membre de l'équipe de recherche contacte ma pharmacie afin d'obtenir la liste complète de ma médication

signature du participant: _____

date: _____

Annexe 4**Schéma résumant la cueillette de données**

Annexe 5

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT A LA RECHERCHE

Titre du projet:	L'étude ROSE : Récupération objective de la fonction systolique évaluée par échocardiographie
Numéro et date du projet	19 décembre 2009
Organisme subventionnaire	Département de médecine
Chercheur principal:	Dr Paul Farand, cardiologue
Chercheur(s) associé(s):	Dre Marie-Claude Brochu, cardiologue Dr Doan Hoa Do, cardiologue Dre Btissama Essadiqi, cardiologue Dr Serge Lepage, cardiologue Dr Simon Bérubé, cardiologue Dr Karl Dalery, cardiologue Dr André Gervais, cardiologue Dr Richard Harvey, cardiologue Dr Michel Nguyen, cardiologue Dre Emilie Belley-Côté, résidente en cardiologie Dre Marie-Ève Pelletier, résidente en cardiologie Dr Mathieu Paulin, résident en cardiologie

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche parce que vous venez de faire une crise cardiaque (infarctus du myocarde). Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent. Si vous acceptez de participer au projet de recherche, vous devrez signer le consentement à la fin du présent document et nous vous en remettrons une copie pour vos dossiers.

Ce formulaire d'information et de consentement vous explique le but de ce projet de recherche, les procédures, les avantages, les risques et inconvénients, de même que les personnes avec qui communiquer au besoin. Il peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions nécessaires au chercheur responsable du projet ou aux autres personnes affectées au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

EN CAS D'URGENCE

Contactez Dre Emilie Belley-Côté, résidente en cardiologie, composez le (819) 346 -1110, faites le 0 et demandez de faire signaler la pagette 2147. Si vous n'obtenez pas de réponse, présentez-vous à l'urgence où demandez à la téléphoniste du CHUS (téléphone (819) 346-1110 poste 0) de faire signaler le résident de garde en cardiologie.)

NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERCHE

Après un infarctus, le cœur perd de la force parce qu'une partie du muscle cardiaque est endommagée. On sait actuellement que pendant les 3 mois suivants un infarctus une partie des dommages peut récupérer.

Notre projet de recherche vise d'abord à vérifier si la récupération est plus rapide que ce qu'on croit actuellement. Pour ce faire, nous ferons des échographies cardiaques 1 mois et 3 mois après l'infarctus. Nous voulons savoir si la majorité de la récupération est déjà faite 1 mois après l'infarctus. Actuellement, la pratique courante est de refaire une échographie cardiaque 3 mois après la crise de cœur parce qu'on sait qu'à ce moment le cœur a repris la force qui était récupérable. Toutefois, si la force récupérable était déjà revenue 1 mois après la crise de cœur, il serait possible de changer le traitement des patients plus tôt.

DÉROULEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Durée

L'étude durera environ 2 ans, le temps nécessaire pour recruter assez de participants. Les participants individuellement seront suivis pendant 3 mois.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous devrez venir au CHUS pour une visite de plus que le suivi usuel après un infarctus. Cette visite durera environ une heure.

Type d'étude

Cette étude est une étude de cohorte, c'est-à-dire que nous observons ce qui survient dans les mois suivant l'infarctus et que faisons des échographies pour le préciser.

Vous n'aurez pas à modifier la médication prescrite par vos médecins traitants.

Voici les examens et questionnaires auxquels vous devrez vous soumettre si vous acceptez de participer à l'étude.

Avant départ de l'hôpital : rencontre avec un membre de l'équipe de recherche, explications, signature du formulaire de consentement, questionnaire par rapport aux problèmes de santé (environ 1 heure).

1 mois après l'infarctus : rencontre avec un membre de l'équipe de recherche, échographie cardiaque (environ 1 heure) et échographie cardiaque.

3 mois après l'infarctus : rencontre avec un membre de l'équipe de recherche, échographie cardiaque (environ 1 heure, mais cet examen était déjà nécessaire pour le suivi de votre condition médicale).

COLLABORATION DU SUJET DE RECHERCHE

Les participants reviendront à l'hôpital 2 fois, environ 1 mois et environ 3 mois après l'infarctus, pour subir une échographie cardiaque et rencontrer un des membres de l'équipe de recherche. L'échographie 3 mois après l'infarctus est un examen fait de routine que les participants subiraient de toutes façons. Il n'y aura pas de prises de sang supplémentaire pour le projet de recherche.

RISQUES POUVANT DÉCOULER DE LA PARTICIPATION DU SUJET AU PROJET DE RECHERCHE

L'échographie cardiaque est un examen qui dure entre 30 et 45 minutes où on appuie une sonde qui émet des ultrasons entre les côtes pour voir le cœur. En dehors de l'inconfort léger de se faire peser sur les côtes et du gel un peu froid, cet examen ne comporte aucun risque. Il n'y pas de complication significative actuellement décrite pour les patients suite à une échographie cardiaque transthoracique standard.

INCONVÉNIENTS POUVANT DÉCOULER DE LA PARTICIPATION DU SUJET AU PROJET DE RECHERCHE

Les participants devront revenir à l'hôpital pour subir une échographie cardiaque une fois de plus que prévu dans le suivi médical usuel.

AVANTAGES POUVANT DÉCOULER DE LA PARTICIPATION DU SUJET AU PROJET DE RECHERCHE

Il se peut que vous retiriez un bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche, mais nous ne pouvons pas le garantir.

Par ailleurs, les informations découlant de ce projet de recherche pourraient contribuer à l'avancement des connaissances dans le domaine de la cardiologie.

ALTERNATIVE À LA PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Vous n'êtes pas obligé de participer à ce projet de recherche pour être traité pour votre maladie cardiaque.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITÉ DE RETRAIT DU PROJET DE RECHERCHE

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un de ses assistants.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels

vous avez droit ou sur vos relations avec le chercheur responsable du projet et les autres intervenants.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement de l'étude qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai.

Si vous vous retirez de l'étude ou si vous en êtes retiré, nous vous demanderons, pour votre propre sécurité, de subir les examens de fin d'étude décrits au calendrier des visites.

Si vous vous retirez de l'étude ou en êtes retiré, l'information médicale déjà obtenue dans le cadre de l'étude sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour assurer la sécurité des patients et rencontrer les exigences réglementaires.

ARRÊT DU PROJET DE RECHERCHE PAR LE COMMANDITAIRE

Le chercheur responsable de l'étude, l'organisme subventionnaire (**ou** le commanditaire) et le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, pour les raisons suivantes :

- Si de nouveaux développements scientifiques surviennent indiquant qu'il est de votre intérêt de cesser votre participation;
- Si le chercheur responsable du projet pense que cela est dans votre meilleur intérêt;
- Si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche;
- S'il existe des raisons administratives d'abandonner l'étude.

CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable du projet ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de l'étude seront recueillis.

Tous ces renseignements recueillis au cours du projet demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité de ces renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable du projet de manière sécuritaire.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement.

Les données pourront être publiées dans des revues médicales ou partagées avec d'autres personnes lors de discussions scientifiques. Aucune publication ou

communication scientifique ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux pourront être consultés par une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS ou par l'établissement, par une personne mandatée par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet, seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire sécurisé maintenu par le chercheur.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou l'établissement détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique de l'étude, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois l'étude terminée.

COMPENSATION

Vous n'aurez rien à déboursier pour participer à ce projet de recherche. Nous vous rembourserons les frais encourus pour le transport et le stationnement de la visite supplémentaire exigée par le protocole.

DROITS DU SUJET ET INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit dû à votre participation au projet de recherche, vous êtes protégé par les lois en vigueur au Québec. En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs, le commanditaire ou l'établissement où se déroule ce projet de recherche de leurs responsabilités civile et professionnelle.

FINANCEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Le chercheur a reçu des fonds du Département de médecine du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke pour mener à bien ce projet de recherche. Les fonds reçus couvrent les frais reliés à ce projet de recherche.

PERSONNES-RESSOURCES

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous avez des questions sur les soins médicaux qui vous sont offerts dans le cadre de ce projet de recherche ou si vous croyez que vous éprouvez un problème de santé relié à votre participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable du projet de recherche (Dre Emilie Belley-Côté) aux numéros suivants (819) 346-1110, poste 0, faire signaler la pagette 2147.

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec la Commissaire aux plaintes du CHUS au numéro suivant : 819-346-1110, poste 14525.

Si vous avez des questions ou commentaires concernant vos droits en tant qu'utilisateur du CHUS, vous pouvez contacter le Programme d'amélioration de la qualité du CHUS au numéro suivant : 819-346-1110, poste 13083.

SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUES

Le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, nous nous engageons à lui soumettre pour approbation toute révision et toute modification apportée au protocole de recherche ou au formulaire d'information et de consentement.

Si vous désirez rejoindre l'un des membres de ce comité vous pouvez communiquer avec le Service de soutien à l'éthique de la recherche du CHUS au numéro 819-346-1110, poste 12856.

CONSENTEMENT

Je déclare avoir lu le présent formulaire d'information et de consentement, particulièrement quant à la nature de ma participation au projet de recherche et l'étendue des risques qui en découlent. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à toutes mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens librement et volontairement à participer à ce projet.

_____	_____	
<i>Nom du participant /de la participante</i>	<i>Signature du participant/de la participante</i>	
(lettres moulées)	<i>Date</i>	
_____	_____	
<i>Nom du témoin</i>	<i>Signature du témoin</i>	<i>Date</i>
(lettres moulées)		
_____	_____	

*Nom de la personne qui
obtient le consentement
(lettres moulées)*

*Signature de la personne qui
obtient le consentement*

Date

ENGAGEMENT DU CHERCHEUR

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que j'ai répondu aux questions que le sujet de recherche avait à cet égard et que j'ai clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre copie signée au sujet de recherche.

*Nom du chercheur
(lettres moulées)*

Signature du chercheur

Date

Annexe 6

Budget anticipé

PRÉVISIONS BUDGÉTAIRES DU CHERCHEUR			
Compléter les zones ombragées			
Titre abrégé du projet:	L'étude ROSE		
Provenance des fonds :	Département de médecine		
Nom du chercheur:	Dr Paul Farand		
Nom assistant recherche:			
Tél: (819)346-1110	pagette 9093		
A) COÛTS FIXES MISE EN PLACE DU PROTOCOLE		MONTANTS	
Comité d'éthique 2 500\$(si applicable)			0 \$
Établissement du dossier pharmaceutique 950\$ (si applicable)			0 \$
Personnel de recherche 400\$ (pour préparation du dossier)			0 \$
Honoraire fixe du chercheur 600\$ (frais d'évaluation) (1)			0 \$
Archivage des documents de recherche 1 000\$			0 \$
Total A:			0 \$
B) COÛTS VARIABLES - VENTILATION DES FRAIS PAR PATIENT			
Honoraires:	Chercheur / patient		= \$
Versés à la SMUS	Professionnels: - radiologiste / patient		= \$
	- nucléiste / patient		= \$
	- cardiologue / patient		= \$
Salaires:	Assistant de recherche		= \$
	Personnel technique		100 \$
	Secrétariat		= \$
Achats de service CHUS:	Pharmacie (distribution de médicaments)		= \$
	Laboratoire du CHUS		= \$
	Radiologie		= \$
	Médecine nucléaire		= \$
	Cardiologie		= \$
	Services autres (spécifier)		
Autres:	Compensation au patient		40 \$
	Fournitures médicales		= \$
	Conservation et expédition des spécimens		= \$
Montant versé par patient par la Compagnie			
0 \$	Sous-total / patient	B	140 \$
0 \$	Frais indirects de recherche 30% (applicable aux contrats avec des partenaires privés)	30%	0 \$
	Total coût / patient		140 \$
Le montant de la ligne A 42 inclut les frais indirects de 30%			
100	Indiquer Nombre de patients		
0 \$	Total patients		14 000 \$
	Coût total du projet (A + Total patients)		14 000 \$
(14 000 \$)	Marge budgétaire du projet (revenus patients/Cie - coûts patients/chercheur excluant les coûts fixes)		
Signature du chercheur		Date	
Signature du directeur de département		Date	

(1) Les honoraires couvrant le temps requis pour les actes professionnels et les frais d'expertise (préparation, formation du personnel, encadrement, etc.) attribuables à la recherche. Le taux des honoraires pour les professeurs est de 200\$/hne